

UNIVERSITÉ DE NANCY I

— Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales A et B —

Les Accidents Neurologiques de la Vaccination Antirabique

— A propos de cinq cas —

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean-François CAQUEL

né le 3 Février 1944 à La Neuveville-lès-Raon (Vosges)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE NANCY I

— Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales A et B —

Les Accidents Neurologiques de la Vaccination Antirabique

— A propos de cinq cas —

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean - François CAQUEL

né le 3 Février 1944 à La-Neuveville-lès-Raon (Vosges)



Imprimerie HOLVECK
15, Rue Charles-Gratia, 15
88 - RAMBERVILLERS

1 9 7 1

UNIVERSITE DE NANCY I

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES A ET B

Le Président de l'Université de NANCY I : Professeur J.R. HELLUY

Le président de l'U.E.R.
des Sciences Médicales A
Professeur Agrégé DUPREZ

Le Président de l'UER
des Sciences Médicales B
Professeur Titulaire DUREUX

Professeurs Honoraires

MM. CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, HOUPERT,
BODART, J. HARTEMANN.

Professeurs titulaires

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	N...
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Biologie médicale	M. GRIGNON
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BERTRAND
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale C	M. GROSDIDIER
Clinique chirurgicale traumatologique	M. SOMMELET
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique des maladies cardio-vasculaires	M. FAIVRE
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. RICHON
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phthisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie générale et réanimation	M. LARCAN
Pathologie médicale	M. HARTEMANN
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Thérapeutique	M. HEULLY
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD



Professeurs titulaires à titre personnel

Pathologie chirurgicale cardio-vasculaire	M. BENICHOUX
Exploration fonctionnelle ophtalmologique	M. CORDIER
Nutrition et maladies métaboliques	M. DEBRY
Maladies infectieuses et réanimation neuro-respiratoire .	M. DUREUX
Bactériologie, virologie, immunologie	M. de LAVERGNE
Informatique médicale	M. MARTIN
Puériculture et génétique	M. PIERSON
Anatomie et cytologie pathologiques	M. RAUBER
Gérontologie et gériatrie	M. CUNY

Professeurs sans chaire

MM. BOUVEROT, GROSS, PAYSANT, RIBON, SCHMITT, TRIDON.

Maitres de conférences-agrégés

Anatomie et organogénèse	N...
Anatomie et organogénèse	M. RENARD
Anatomie pathologique	M. DUPREZ
Anesthésiologie	M. PICARD J.-M.
Anesthésiologie	Mme LAXENAIRE
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	N...
Cardiologie	M. PERNOT
Chimie	M. NABET
Chimie	N...
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MATHIEU
Chirurgie	M. BESSOT
Chirurgie	M. FRISCH
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie infantile	M. PREVOT
Dermato-vénéréologie	M. WEBER
Radiologie	M. PICARD L.
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	M. BERNADAC
Electroradiologie	M. HOFFEL
Gynécologie et obstétrique	M. LANDES
Hématologie	M. STREIFF
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER A.
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	M. HURIET
Médecine interne	M. THIBAUT
Médecine interne	M. DUC
Médecine interne	M. GAUCHER P.
Médecine interne	N...
Médecine légale	M. de REN
Neuro-chirurgie	M. MONTAUT
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE
Ophtalmologie	M. RENY

Orthopédie et traumatologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Parasitologie	M. PERCEBOIS
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	M. ROYER
Pédiatrie et génétique médicale	M. MANCIAUX
Pédiatrie et génétique médicale	M. VERT
Pneumo-phtisiologie	M. ANTHOINE
Physiologie	M. BOULANGE
Physiologie	M. BOURA
Physique	M. ROBERT
Stomatologie	N...

Maître de conférences associé

Electroradiologie	M. SCHOUMACHER
-------------------------	----------------

Agrégés libres

MM. ARNULF - ALGAN - WAYOFF - CHARDOT

Les U.E.R. des Sciences Médicales A et B ont arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent ni les approuver, ni les imputer.

EXAMINATEURS de la THESE

Messieurs DUREUX	Professeur	Président
de LAVERGNE	Professeur	Juge
TRIDON	Professeur	«
BURDIN	Professeur Agrégé	«

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES FRERES ET SŒUR

A MON BEAU-PERE

Le Docteur J. BLEIRAD

In Memoriam

A MA BELLE-FAMILLE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUREUX

Professeur titulaire à titre personnel

Chef de service des Maladies Infectieuses

et de Réanimation Neurorespiratoire

Président de l'U.E.R. des Sciences Médicales B.

Il nous fait le très grand honneur
de présider notre jury de thèse.

Nous lui exprimons toute notre
gratitude pour l'enseignement qu'il
nous a donné.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde admi-
ration et l'assurance de notre res-
pectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DE LAVERGNE

Professeur à titre personnel de Bactériologie, Virologie, Immunologie.

Chef de Service du Laboratoire Central de Microbiologie

Qui nous a fait le grand honneur de s'intéresser à notre travail et de le juger.

Qu'il en soit remercié et trouve ici, l'expression de notre gratitude et de notre profonde admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRIDON

Professeur sans chaire

Qui nous a fait bénéficier de son enseignement. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Qu'il reçoive dans ce travail le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BURDIN

Maître de Conférences, agrégé de Bactériologie.

Chef de service du Laboratoire de Microbiologie à l'Hôpital Jeanne-d'Arc.

Il nous a fait l'honneur d'accepter de nous juger. Nous l'en remercions et le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PH. CANTON

Assistant des Hôpitaux
Chef de Clinique Universitaire

Il nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse avec compétence et gentillesse et nous a montré la plus grande compréhension. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. WEBER

Assistant des Hôpitaux
Chef de Clinique Universitaire

Il s'est intéressé à notre travail et n'a cessé de nous prodiguer aide et conseils.

Puisse cette thèse l'assurer de toute notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J. DUHEILLE

Maître de conférences, agrégé d'Histologie et Embryologie

Ancien chargé de recherches au C.N.R.S.

Il s'est livré pour nous à un important travail.

Il ne nous a épargné ni son temps ni ses conseils dans cette thèse et nous a montré la plus grande compréhension. Nous le prions d'accepter l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. KIFFER

Assistant des Hôpitaux

Chef de Clinique Universitaire

Qu'il veuille trouver ici un faible témoignage de notre reconnaissance pour l'aide qu'il s'est dévoué à nous apporter.

Nous exprimons nos remerciements à Monsieur le Professeur HERBEUVAL, Directeur du Laboratoire de Recherche Médicale, où ont été effectuées les recherches d'anticorps anti-système nerveux mentionnées dans notre travail.

A NOS MAITRES D'ELECTORADIOLOGIE

Monsieur le Professeur ROUSSEL

Madame le Professeur Agrégé TREHEUX
qui nous a accueilli dans son service

Monsieur le Professeur Agrégé L. PICARD

Monsieur le Professeur Agrégé BERNADAC

Monsieur le Professeur Agrégé HOEFFEL

Monsieur le Professeur Agrégé SCHOUMACHER

Monsieur le Docteur FAYS

Nous apprécions hautement leur
enseignement. Qu'ils veuillent bien
trouver dans ce travail l'expression
de notre respectueuse reconnais-
sance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE SAINT-DIE

Madame le Docteur CLÆZ

Monsieur le Docteur LECOANET

Monsieur le Docteur LUCK

Madame le Docteur RENAUD

Monsieur le Docteur VIAL

Hommages Respectueux

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail
par leur contribution technique et linguistique.

Mademoiselle M.-C. ANTOINE

Monsieur et Mademoiselle SCHWAB

Mademoiselle M. WEBER

Que tous reçoivent l'expression de
notre gratitude.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

La rage qui nous paraissait une maladie historique est devenue dès 1969, un sujet de préoccupation quotidienne, dans la région du Nord-Est de la France.

En 1966, le Professeur Goret exprime son inquiétude à ses collègues de l'Académie de Médecine Vétérinaire :

« Maladie qui répand la terreur, la rage continue de faire la guerre aux animaux et à l'homme. Si le pays qui a vu naître Louis Pasteur peut s'enorgueillir de ne la plus connaître que très épisodiquement, il n'en demeure pas moins que, contrairement à l'opinion courante, cette encéphalomyélite dramatique et spectaculaire, dans son évolution régulièrement mortelle, d'un tableau clinique hallucinant, n'est pas une maladie du passé. Elle n'a jamais disparu et peut-être même jamais réellement regressé. Demeurée maladie du présent dans différents continents, elle tend à s'affirmer actuellement, comme une maladie d'avenir, dans plusieurs pays d'Europe ».

Parallèlement à la recrudescence de rage animale, on assiste inévitablement à un accroissement du nombre de contaminations et de ce fait à une augmentation du nombre des vaccinations. Nous avons eu l'occasion d'enregistrer un certain nombre d'accidents neurologiques classiquement connus, mais tombés dans l'oubli.

Il nous a paru intéressant de les rapporter, ce qui nous a donné l'occasion de faire, par ailleurs, une revue de la littérature et des commentaires à ce sujet.

Mais avant d'aborder l'étude des accidents proprement dits, il nous est apparu nécessaire de justifier la vaccination et de préciser les types de vaccins. En conséquence, notre plan sera le suivant :

I INTRODUCTION

II RAPPEL HISTORIQUE

III JUSTIFICATION DE LA VACCINATION dans la situation épidémiologique présente dans le Nord-Est de la France.

IV LES VACCINS ANTIRABIQUEs et les modes de vaccination, les incidents et accidents extra-neurologiques de la vaccination.

V NOS OBSERVATIONS D'ACCIDENTS NEUROLOGIQUES de la vaccination.

VI COMMENTAIRES

- 1 La fréquence.
- 2 Les facteurs étiologiques.
- 3 Les délais d'apparition.
- 4 Formes cliniques.
- 5 Examens paracliniques.
- 6 Diagnostic.
- 7 Anatomie pathologique.
- 8 Hypothèses pathogéniques.
- 9 Prophylaxie.
- 10 Pronostic et traitement.
- 11 Séquelles.

VII CONCLUSIONS

VIII BIBLIOGRAPHIE

RAPPEL HISTORIQUE

Il n'est pas dans notre intention de faire l'historique complet de la rage et de sa prévention par la vaccination. Cependant, à propos justement de la vaccination antirabique, il nous paraît indispensable de citer les travaux essentiels et, bien évidemment, en premier lieu, ceux de Louis Pasteur.

En effet, dès les premiers essais de vaccination, l'attention a été attirée sur l'éventualité d'accidents qui sont d'emblée l'objet de controverses passionnées.

La rage est très anciennement connue, puisque Démocrite la reconnaît au V^e siècle avant J.-C.

Aristote, au III^e siècle avant J.-C., décrit la transmission de la maladie d'animal à animal, par morsure. Puis Celse décrit l'hydrophobie et la transmission de la rage à l'homme.

Au cours des siècles suivants, de nombreux travaux furent consacrés à cette maladie, rassemblant pêle-mêle, des observations parfois précises, des théories souvent erronées et des thérapeutiques empiriques, telles celles que propose Ambroise Paré, dans plusieurs chapitres de ses œuvres.

Malpighi rapporte que sa mère est morte de rage, quelques jours après avoir été mordue par un épileptique qui ne présente aucun symptôme de rage.

Au début du XIX^e siècle, les premiers travaux expérimentaux concernant cette maladie portent sur le mode de transmission de cette maladie ; avec étude de la virulence de la salive et du sang et sont dûs à Grüner et au Comte de Salm en 1813, à Magendie en 1821, à Dupuytren et Breschet en 1840, à Renault en 1851 et à Lafosse en 1862.

Mais c'est à Galtier que revient le mérite de découvertes telles que la transmission de la rage au lapin (1879), la preuve de la virulence de la salive ou encore la transmission de la rage par voie sciatique ou même l'immunisation des moutons.

Cependant, le 6 juillet 1885 est la grande date du traitement de la rage, associée dans toutes les mémoires au nom de Louis Pasteur. Homme de science, Pasteur se fie sans le moindre doute à la méthode expérimentale. Avec le Docteur Roux, il fait du virus de la rage, un vaccin. Cette méthode s'est montrée infaillible, les chiens en incubation de rage sont protégés.

Le 28 mars 1885, Pasteur écrit à son ami Jules Vercel : « Je démontre

cette année qu'on peut vacciner ou rendre réfractaire à la rage, les chiens, après qu'ils aient été mordus par des chiens enragés. Je n'ai pas osé traiter des hommes après morsures par des chiens rabiques. Mais ce moment n'est peut-être pas éloigné et j'ai grande envie de commencer par moi, c'est-à-dire de m'inoculer la rage pour en arrêter ensuite les effets, tant je commence à être sûr de mes résultats ».

Voici les faits, tels que Pasteur les relate dans la célèbre communication à l'Académie des Sciences, le 26 octobre 1885 et à l'Académie de Médecine, le 27 octobre 1885 :

« J'étais arrivé à avoir 50 chiens de tout âge et de toute race réfractaires à la rage, sans avoir rencontré un seul insuccès. Lorsque, inopinément, se présentèrent dans mon laboratoire, le lundi 6 juillet, trois personnes venant d'Alsace ».

Ce sont Théodore Vone de Meisengott, près de Sélestat, mordu par son chien enragé ; Joseph Meister de Steige, âgé de neuf ans, également mordu le même jour (le 4 juillet), par le même chien. Terrassé par le chien, l'enfant porte de nombreuses morsures à la main, aux jambes, aux cuisses, quelques-unes profondes qui rendent sa marche difficile. Le Docteur Weber de Villé a cautérisé ces blessures à l'acide phénique, douze heures après l'accident.

La troisième personne est la mère de Joseph Meister, elle n'est pas blessée.

L'autopsie du chien a confirmé le diagnostic de rage. Joseph Meister a été relevé couvert de bave et de sang. Monsieur Vone présente de fortes contusions, il y a eu interposition de tissus. Il peut regagner le jour même l'Alsace.

Face à l'enfant, Pasteur hésite :

« La séance hebdomadaire de l'Académie des Sciences, rapporte-t-il, avait précisément lieu le 6 juillet. j'y vis notre confrère, le Docteur Vulpian, à qui je racontai ce qui venait de se passer. M. Vulpian, ainsi que le Docteur Grancher, professeur à la Faculté de Médecine, eurent la complaisance de venir voir immédiatement le petit Joseph Meister et de constater l'état et le nombre de ses blessures. Il n'y en avait pas moins de quatorze.

Les avis de notre savant confrère et du Dr. Grancher furent que, par l'intensité et le nombre de ses morsures, Joseph Meister était exposé presque fatalement à prendre la rage. Je communiquai alors à M. Vulpian et à M. Grancher, les résultats nouveaux que j'avais obtenus dans l'étude de la rage, depuis la lecture que j'avais faite à Copenhague, une année auparavant.

La mort de cet enfant paraissant inévitable, je me décidai, non sans de vives et cruelles inquiétudes, on doit bien le penser, à tenter sur Joseph Meister la méthode qui m'avait constamment réussi sur les chiens.

Mes 50 chiens, il est vrai, n'avaient pas été mordus avant que je détermine leur état réfractaire à la rage, mais je savais que cette circonstance pouvait être écartée de mes préoccupations, parce que j'avais déjà obtenu l'état réfractaire à la rage, sur un grand nombre de chiens après morsure.

J'avais rendu témoins, cette année, les membres de la Commission de la

rage de ce nouveau et important progrès.

En conséquence, le 6 juillet, à 8 heures du soir, soixante heures après les morsures du 4 juillet, et en présence des Docteurs Vulpian et Grancher, on inocule, sous un pli fait à la peau de l'hypocondre droit du petit Meister, une demi-seringue Pravaz, d'une moëlle de lapin mort rabique, le 21 Juin et conservée depuis lors, en flacon à air sec, c'est-à-dire depuis quinze jours.

Les jours suivants, des inoculations nouvelles furent faites, toujours aux hypocondres, dans les conditions dont je donne ici, le tableau :

Le 7 juillet à 9 heures du matin :	moëlle de 14 jours
Le 7 juillet à 6 heures du soir :	moëlle de 12 jours
Le 8 juillet à 9 heures du matin :	moëlle de 11 jours
Le 8 juillet à 6 heures du soir :	moëlle de 9 jours
Le 9 juillet à 11 heures du matin :	moëlle de 8 jours
Le 10 juillet à 11 heures du matin :	moëlle de 7 jours
Le 11 juillet à 11 heures du matin :	moëlle de 6 jours
Le 12 juillet à 11 heures du matin :	moëlle de 5 jours
Le 13 juillet à 11 heures du matin :	moëlle de 4 jours

Ce 13 juillet, Pasteur écrit à son gendre, René Vallery-Radot :

Mon cher René,

« Je crois qu'il se prépare de grandes choses, Joseph Meister sort du laboratoire. Les trois dernières inoculations ont laissé sous la peau des traces roses diffuses, de plus en plus larges, indolentes. Il y a une action qui s'accroît à mesure qu'on approche de l'inoculation finale qui aura lieu jeudi 16 juillet. L'enfant va très bien ce matin, a bien dormi quoique avec agitation, il a bon appétit, plus du tout de fièvre. Hier soir, à table chez son oncle, petit accès nerveux raconté par sa mère ce matin au laboratoire, en présence de M. Grancher, au moment de son inoculation quotidienne ».

A la fin de cette lettre, il conseille à son gendre de passer rue d'Ulm :
« Il se prépare, peut-être, un des grands faits médicaux du siècle et vous regretteriez de n'y avoir pas assisté ».

Les inoculations qui font trembler Pasteur sont faites le 14, le 15, et le 16 juillet. Meister reçoit « le virus rabique le plus virulent, celui du chien, renforcé par une foule de passages de lapins à lapins, virus qui donne la rage à ces animaux après 7 jours d'incubation, après 8 ou 10 jours aux chiens. Le 14, eut lieu l'inoculation de la moëlle de trois jours ; le 15, celle de la moëlle de un jour ».

Le 26 octobre, Pasteur conclut sa communication à l'Académie intitulée :
« Méthode pour prévenir la rage, après morsure », par ces mots :

« Joseph Meister a donc échappé non seulement à la rage que ses morsures auraient pu développer, mais à celle que je lui ai inoculée pour contrôle de l'immunité due au traitement, rage plus virulente que celle du chien des rues ».

Le traitement pastorien contre la rage est tenté pour la seconde fois, chez l'homme, le 20 octobre 1885. Il s'agit de Jean-Baptiste Jupille, berger à Villers-

Forlay, dans le Jura. Le traitement débute soixante heures après les morsures. Comme Meister, Jupille reste à l'abri du mal.

Le retentissement de ces succès fut immense. Les personnes mordues accourent en foule au laboratoire de la rue d'Ulm. Déjà, le 1^{er} mars 1886, Pasteur fait connaître à l'Académie des Sciences, que le 25 février, il a commencé avec le Dr. Grancher, les inoculations préventives du 350^e malade. Sur tous les sujets traités, un seul insuccès, celui de la petite Louise Pelletier, venue trop tard au traitement, 37 jours après des morsures très graves.

Combien parmi ces premières personnes traitées doivent déjà la vie à Pasteur, on peut l'imaginer, si l'on songe, comme le dit Pasteur lui-même, que le 14 juillet 1885 (soir huit jours après la première vaccination), un chien enragé ayant mordu cinq passants sur la route de Pantin, tous les cinq succombent à la rage ; et que le relevé statistique des six précédentes années dans le département de la Seine, montre qu'en moyenne sur six personnes mordues, une au moins meurt enragée.

Aussi, Pasteur pouvait-il terminer sa communication aux applaudissements unanimes, en prononçant ces mots :

« La prophylaxie de la rage, après morsure est fondée, il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage ».

Le 2 novembre, soit un an après la vaccination, Pasteur peut faire état d'une série de 2.490 personnes ayant subi la vaccination antirabique et d'une statistique portant sur 1.700 cas, qui mentionne 12 échecs, à la suite desquels le mode de vaccination subit quelques modifications.

Cependant, 18 mois après la première vaccination, Peter, aussi long que par le passé à critiquer les travaux de Pasteur (prévention du rouget, du porc), déclenche une longue polémique à la tribune de l'Académie de Médecine, en janvier 1887.

Il y décrit une forme paralytique de la rage (cette forme clinique avait déjà été observée en 1684 par Howmann, puis en 1735, par Van Swieten).

Il rapporte six observations de rage mortelle après vaccination pastorienne et verse ces cas à l'appui de l'opinion selon laquelle, abusant des mots de Verneuil « Post hoc, ergo propter hoc », la méthode pastorienne était non seulement inefficace, ne préservant pas de la rage commune, mais encore dangereuse, inoculant une rage spéciale, qu'il appelle « rage de laboratoire » (expression utilisée par Chauveau à propos de la maladie des lapins inoculés par le virus fixe) ou rage expérimentale, ou rage lapino-canino-expérimentale, ou rage pastorienne.

Parmi les six cas de Peter, trois se rapportent à la rage à virus de rue, un cas à une insuffisance rénale. Il n'est pas possible de se faire une idée précise sur les deux autres cas.

Ainsi, Peter n'a critiqué la méthode de Pasteur qu'à propos des échecs de traitement.

Lutaud écrit : « M. Pasteur ne guérit pas de la rage, il la donne ».

Gamaléia, dans sa publication, considère la rage paralytique de l'homme comme l'expression d'une infection très virulente chez des individus, parti-

culièrement réceptifs.

Dans sa thèse inspirée par Grancher, Ygouf insiste sur la nécessité de pratiquer le test décrit par Pasteur :

- Dans les cas de rage humaine consécutive à une morsure, la durée d'incubation chez le lapin inoculé par trépanation avec le bulbe du sujet est de 14 à 17 jours.
- Cette durée d'incubation chez le lapin n'est que de six à sept jours, si la mort a été consécutive à une infection par le virus fixe (1), dite rage de laboratoire.

Dans les cas rapportés par Peter, ce test n'a pas été pratiqué. Rapidement, les preuves de Pasteur sont admises ; confirmées d'ailleurs par le rapport du Comité d'enquête sur le traitement de l'hydrophobie proposé par Pasteur, établi avec la participation de personnalités telles que celles de Sir James Paget et Sir Joseph Lister, et la rage paralytique eut droit de cité.

Ainsi, Charcot répétant les paroles de Vulpian, traduit un sentiment quasi-unanime :

« La découverte du traitement préventif de la rage, après morsure, est une des plus belles découvertes qui aient été faites, soit au point de vue scientifique, soit au point de vue expérimental ».

Mais à côté des observations de la forme paralytique de la rage, toujours mortelle, sont observés et publiés, à partir de 1888, des cas où la « rage paralytique » est suivie de guérison. Ce sont les articles de Gonzalès (en 1888) ainsi intitulés : « Un caso de rabia paralitica producida per las inoculaciones preventivas. Curacion », ou de Laveran (en 1891) : « La rage confirmée, peut-elle s'atténuer, peut-elle guérir ? » et de Sabarthez, la même année : « Rage atténuée produite très probablement par les inoculations pastorien-nes ».

A cette époque, tous les auteurs croient en une atténuation de la rage, par le traitement de Pasteur.

Répondant à Sabarthez qui lui demande son avis sur son malade, Pasteur pense tout d'abord à la rage, avec pronostic mortel ; puis apprenant que, contre toute attente, le sujet s'améliore et guérit, il recommande de chercher « si l'on n'est pas en présence d'un cas d'hystérie ».

C'est en juin 1897, qu'une cause toxique est envisagée par Rendu qui communique à l'Académie de Médecine, le cas d'un garçon d'amphithéâtre, vacciné après une piquûre anatomique causée par le couteau qui a servi à disséquer le bulbe d'un enragé (décédé deux semaines après la fin d'un traitement antirabique subi à l'Institut Pasteur) : « Notre malade a été atteint d'une de ces myélites ascendantes toxiques, analogues à celles que l'on provoque artificiellement chez les animaux par l'injection de cultures virulentes et dont l'histoire expérimentale commence à être bien connue depuis les travaux de Roger, d'Éttinger, de Marinesco et de Pierre Marie.

Il semble rationnel, assurément de supposer que les injections de moëlle émulsionnée, faite à haute dose quotidiennement, pendant les onze premiers jours, à partir de l'inoculation ont été la cause vraisemblable des accidents

(1) Le virus fixe est un virus rabique des rues atténué par de nombreux passages de lapin à lapin ; le virus des rues étant le virus rabique sauvage.

toxiques qui ont gravement intéressé la moëlle. (1).

Ayant fait poursuivre sur les conseils de Chauveau, le traitement pastorien, malgré les phénomènes paralytiques, Rendu poursuit :

« Il est difficile assurément, d'accuser les injections d'avoir provoqué le mal, quand on voit la convalescence s'ébaucher, malgré la persistance de leur emploi ».

Enfin, il conclut :

« Je termine cette trop longue communication en m'excusant d'avoir porté à la tribune de l'Académie un fait qui s'il était mal interprété, pourrait jeter des doutes dans l'esprit de plusieurs sur l'efficacité et l'innocuité de la méthode pastorienne pour le traitement de la rage. Nul ne professe plus d'admiration que moi pour les doctrines nouvelles, et surtout pour leurs applications thérapeutiques fécondes. Mais je considère qu'on doit toujours tenir compte d'un fait clinique bien étudié et qu'une observation sérieusement prise, mérite d'être mise au jour, alors même qu'elle semble, par certains côtés, contredire les théories admises. C'est dans cet esprit que j'ai cru devoir publier ce cas, qui soulève des questions encore mal résolues et qui m'a semblé digne d'être soumis à la discussion ».

Cette hypothèse très clairvoyante de Rendu, soutenue par Lemaistre, divise les rangs de l'Académie de Médecine ; elle soulève les critiques du Docteur Roux, de Grancher, de Brouardel, ainsi que de Laveran et Rondot qui pensent à une rage atténuée par le traitement dû au virus des rues.

En revanche, Tonin, en 1898, rapporte un cas de paralysie apparue chez un animal vacciné, bien que la rage ne se développe pas chez l'animal, auteur des morsures. Il pense que les paralysies sont dûes au traitement lui-même.

Par la suite, les travaux concernant les complications de la vaccination vont se multiplier.

La première publication d'ensemble se rapportant à ces paralysies post-vaccino-rabiques est l'œuvre de Remlinger, directeur de l'Institut Pasteur de Constantinople, qui à l'occasion d'un cas personnel, adresse un questionnaire aux directeurs des différents Instituts Pasteur dans le monde et recueille 26 observations de paralysies survenues dans de telles conditions. Avec les observations antérieures, son travail regroupe 40 observations dont deux suivies de mort, alors que 107.712 vaccinations anti-rabiques ont été pratiquées à ce jour, mais combien d'accidents ont-ils été tenus secrets ?

Les discussions pathogéniques se multiplient dans les années suivantes.

En 1908, Marinesco incrimine un poison du tissu nerveux normal.

En 1916, la thèse de Bardon rassemble 113 observations dont 101 détaillées, d'accidents neurologiques post-vaccino-rabiques.

1 Une telle hypothèse avait déjà été émise en 1887, par Sir James Paget, T.L. Brunton et G. Fleming, Sir Joseph Lister, Sir Henry E. Roscoe, B. Sanderson et V. Horsley, dans le rapport du Comité d'enquête sur le traitement de la rage proposé par Pasteur : "The likeness of the symptoms to those of the form of rabies called dumb or paralytic, usually observed in rabbits, has suggested as we have said, that the deaths were due not to the virus of the rabid dog or cat, but to that injected from the spinal cord of the rabbit. But this is far from certain."

En 1919, Remlinger envisage le rôle antigénique de la substance nerveuse, à l'origine des lésions démyélinisantes de l'encéphalomyélite expérimentale de la vaccination antirabique.

Une discussion assez vive s'établit entre Babès et J. Koch, ce dernier attribuant ces accidents à la rage canine. Pour Fielder (1916) et Von Stockum (1939), ils sont dûs au virus fixe. Bassøe et Grinker (1929), frappés de la ressemblance de tels accidents avec ceux consécutifs à d'autres vaccinations, pensent qu'un virus atténué est transmis par le vaccin. Marsden et Hurst (1932), Remlinger (1938), pensent de même.

Heimann et Steinfeld démontrent en 1929, que le vaccin antirabique, c'est-à-dire le tissu nerveux homologue ou hétérologue injecté sous forme d'extrait fait apparaître des anticorps spécifiques du système nerveux.

Signalons que les accidents neurologiques de la vaccination, ont été le sujet de travail de la Troisième Commission de la Première Conférence Internationale de la Rage organisée à Paris en 1927, par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations : 329 observations sont rassemblées sur un total de 1.164.264 vaccinations.

Stuart et Krikorian en 1928 et 1930 accusent une cytotoxine formée lors de l'altération du tissu nerveux par le phénol, responsable selon eux de ces accidents.

En 1935, Gordon de Tachkent, consacre aux complications nerveuses du traitement antirabique, un important mémoire. Il décrit une forme nouvelle, très grave, d'accident paralytique : la méningo-encéphalo-myélite. Son travail repose sur 21 complications nerveuses survenues chez 4.400 personnes traitées.

Horack, en 1939, reprend l'hypothèse de réaction de type allergique ou anaphylactique, qu'avait soutenue Cornwall.

Les études menées par Schwentker et Rivers, Ferraro et Jervis (1940), et plus récemment Morgan et Wolf, Kabat et Bezer, démontrent que le tissu cérébral et spinal adulte, se comporte, dans certaines conditions, comme un antigène complet, capable d'induire la formation d'anticorps fixant le complément, spécifiques de l'organe, et non spécifiques de l'espèce animale.

Au cours de travaux plus récents, l'encéphalomyélite disséminée est produite chez l'animal, de façon beaucoup plus sûre, lorsque l'émulsion vaccinale est additionnée d'adjuvants tels que l'Aquaphor, émulsifiant synthétique, ou le Bacille de Koch, tué par la chaleur.

Il faut préciser l'intérêt qu'ont apporté à la thérapeutique des médications telles que les antihistaminiques de synthèse et les corticoïdes, employés dès 1952.

En 1950, J.-P. Peers a pu montrer que le facteur encéphalitogène est en connexion avec une fraction du tissu cérébral : les phosphatides.

Ce facteur est hydrosoluble et en 1954, G.H. Hottlé et J.-P. Peers ont cherché la concentration la plus favorable pour enlever par dialyse, le plus possible de facteur encéphalitogène, tout en conservant le maximum de pouvoir antigénique.

En 1958, lors du « Symposium on Allergic encephalitis », les auteurs japonais Uchimura, Shiraki, Otani et Haruhara rapportent leur expérience et les formes particulières d'accidents qu'ils observent après vaccination antirabique.

Citons les travaux de Lamoureux, Carnegie et Mac Pherson, en 1970, d'une part, de Voisin et Toulet, d'autre part, concernant l'étude immunologique des leuco-encéphalites démyélinisantes, d'origine allergique.

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DANS LE NORD-EST

JUSTIFICATION DE LA VACCINATION

SES INDICATIONS

ACCIDENTS NEUROLOGIQUES DE LA VACCINATION

La rage polioencéphalite virale, constamment mortelle chez l'homme et l'animal, demeure une maladie d'actualité. L'enzootie rabique frappe aujourd'hui, en Europe, en Asie, en Afrique et en Amérique, posant dans ces pays de difficiles problèmes en pratique médicale humaine et vétérinaire.

En 1966, la prophylaxie de cette maladie a nécessité la vaccination de 26.000 personnes, sur le continent européen (compte non tenu des Républiques d'Allemagne). En fait, seuls quelques pays semblent peu atteints par la rage (Angleterre et Irlande, où quelques cas seulement ont été diagnostiqués).

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la rage est une maladie qui sévit en Europe, à l'état endémique : une vingtaine de personnes succombent annuellement, en France, après morsure d'animal, presque toujours domestique, tel le chien, voire le chat, rarement une autre espèce (canard amoureux).

Après une rémission importante du nombre de cas de rage animale et humaine déplorés dans les premières décades du XX^e siècle, on crut assister à l'éradication de cette maladie, des mesures d'hygiène, de mise en application aisée (observation des animaux suspects, destruction des animaux errants et vaccination des autres) ayant suffi.

Mais vers 1935-1939, un foyer de rage selvatique (1) sévit au sein de la population animale sauvage, dans la région de l'ancien corridor polonais, frappant principalement les renards et les blaireaux.

L'extension vers l'Ouest de l'enzootie, à partir de ce foyer, fut lente mais continue, la progression annuelle étant voisine de 30 à 60 kilomètres, cette vitesse variant au cours des saisons ; l'époque du rut étant une période de déplacements importants du front de l'enzootie. Puis la vitesse de progression s'infléchit pour reprendre un rythme important lors de la dispersion des renardeaux, au début de l'automne. Cependant, cette vitesse annuelle de progression est lente, le renard, tout comme le blaireau, est un animal qui migre sur de courtes distances et franchit rarement des obstacles naturels : les rivières et les chaînes de montagne ralentissent la progression selon un axe qui leur est perpendiculaire ; toutefois, la progression est légèrement accélérée selon un axe parallèle à ces obstacles.

1 selvatique : néologisme créé par l'épidémiologiste Ricardo Jorge, à partir du mot portugais Selva, désignant une région qui n'est ni habitée, ni cultivée. Une infection selvatique est une infection qui se maintient sur la faune sauvage, sans participation de l'homme, ni des animaux domestiques, à sa transmission.

C'est vers 1950 que l'Elbe est atteint, puis traversé. Un grand nombre de cas de rage animale sont diagnostiqués en 1957, sur le territoire des deux Républiques allemandes.

Le Rhin ralentit l'invasion de la partie occidentale de l'Allemagne Fédérale, jusqu'à ce qu'il soit franchi vers 1960, ce qui permet à l'enzootie de s'étendre en direction de la Belgique (1960), des Pays-Bas (1962), puis du Luxembourg et même du Danemark, malgré les nombreuses dispositions prises par ce pays (destruction systématique des renards le long de la frontière, vaccination obligatoire des chiens).

Après une apparition en Suisse (1967) la rage selvatique est introduite en divers points du Nord-Est de la France (planche n° 1) :

- La première fois en mars 1968, à Montennach, à l'Est du fleuve Moselle, en provenance de la région Ouest de la Sarre.
- En novembre 1958, un second point de pénétration se situe à Walschbronn, à l'extrême Est du département de la Moselle.
- En décembre 1968, la troisième zone de pénétration a lieu à l'Est du département des Ardennes, venant de Belgique.

L'année suivante, 1969, est marquée par l'extension lente de ces foyers, des obstacles naturels, telle la Moselle, ayant limité la diffusion selon un axe.

- Le foyer de Montennach s'étend le long de la Moselle, en direction de la Meurthe-et-Moselle.
- Le foyer de Walschbronn étant à l'origine de la diffusion dans les départements de la Moselle et du Bas-Rhin.
- Un nouveau foyer issu de Belgique et du Luxembourg, s'implante au Nord du département de Meurthe-et-Moselle, au cours du dernier trimestre 1969 et des premiers mois de 1970.

En 1970, ces foyers diffusent de manière importante, en tache d'huile, avec la jonction des différents foyers situés entre Sedan et Lauterbourg, formant un couloir d'une largeur Nord-Sud approximative de 30 kilomètres. Au cours de cette année, des cas de rage sont diagnostiqués dans le Nord du département de la Marne, prouvant le franchissement de la Meuse.

De nouvelles pénétrations à partir de la Belgique sont observées à Rancenne, près de Givet (janvier 1970), puis un peu plus tard au Sud, à Hargnies et à Hautes-Rivières (Ardennes), en avril 1970.

Le mécanisme intime de l'extension de l'enzootie actuelle, à partir de son foyer d'origine, en Europe Centrale et Occidentale est mal connu, le principal vecteur est le renard roux (*Vulpes Vulpes*).

Dans les autres pays les vecteurs sont :

- Le renard polaire *Alopex Lagopus* au Groenland, dans le Nord du Canada et de la Russie ;
- Le renard roux *Vulpes vulpes*, au Canada ;
- *Vulpes vulpes* et *Urocyon cinereo argenteus* (renard gris), aux Etats-Unis.

D'autres animaux sont responsables de la progression de l'enzootie rabique, sur d'autres continents :

- Le chacal en Afrique, la chauve-souris et le vampire en Amérique du

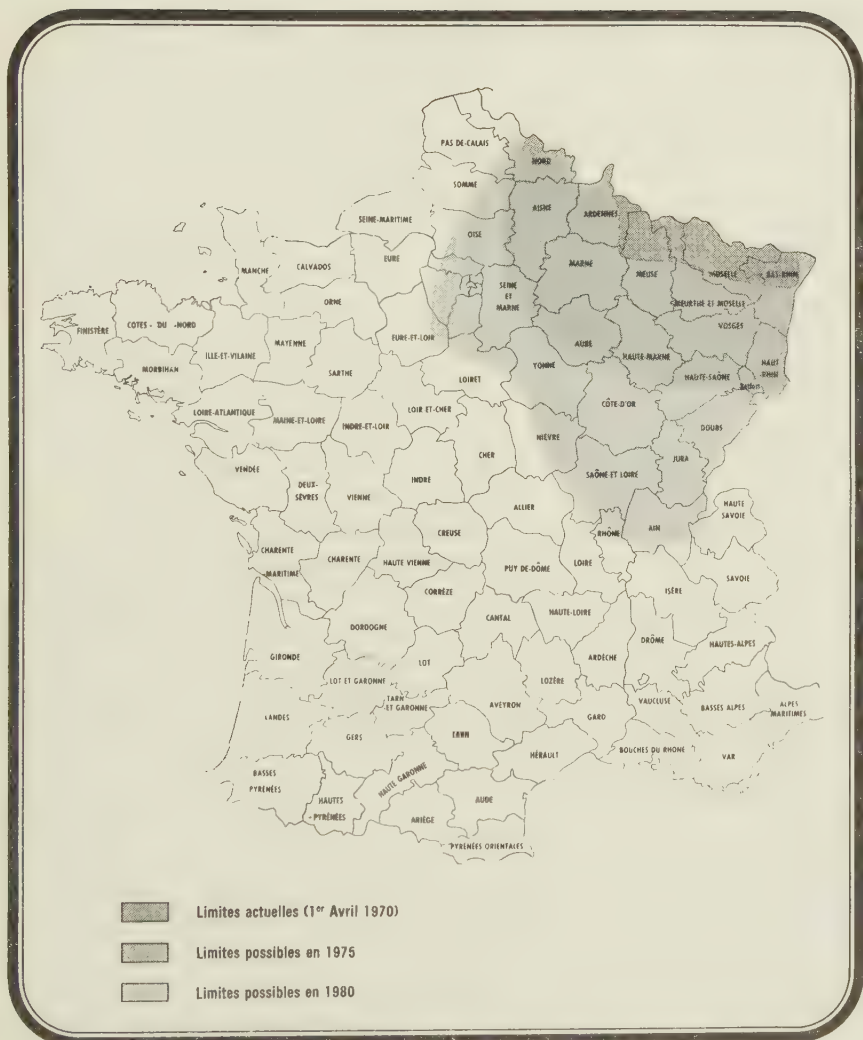


Figure 1. — Extension actuelle de la rage vulpine dans le Nord-Est de la France et prévisions de sa progression (d'après B. TOMA et L. ANDRAL).

Sud où ils déterminent chez les bovins, le mal de Caderas.

Kaukler et Zetl ont remarqué en 1968 que parmi les animaux enragés, on retrouvait le renard sept fois sur dix et, en Suisse, ce taux dépasse huit fois sur dix.

Pourcentages d'infection rabique des principales espèces d'animaux dans quelques pays d'Europe occidentale (d'après Thomas et Andral).

	France	Suisse	Allemagne	Belgique
Animaux sauvages	61,5 %	95 %	78,9 %	71,8 %
Renard	58,7 %	84,8 %	65,4 %	67,4 %
Chevreuil	1,1 %	5,9 %	8,5 %	1,4 %
Autres espèces	1,7 %	4,3 %	5 %	3 %
Animaux domestiques	38,5 %	5 %	21,1 %	28,2 %
Bovins	31,8 %	0,7 %	9 %	21,9 %
Chat	2,9 %	2,7 %	6,4 %	3,5 %
Chien	2,5 %	0	4,6 %	0,2 %
Autres espèces	1,3 %	1,6 %	1,1 %	2,6 %

Le réservoir du virus rabique est inconnu.

Le renard est contaminé par ce réservoir ou par d'autres animaux carnivores sauvages ; et il contamine parmi la faune sauvage des herbivores, des rongeurs et d'autres carnivores. C'est le cycle épidémiologique fondamental de la rage, auquel la contamination des animaux domestiques, tels les bovins,

le chat, le chien, etc..., et la contamination de l'homme n'est qu'un épiphénomène.

Cependant, la contamination de l'homme peut se faire :

- Directement par un animal sauvage ;
- Indirectement par le relais d'un animal carnivore domestique ;
- Indirectement par le relais des bovins et autres animaux herbivores domestiques ;
- L'homme constitue un cul-de-sac dans la transmission de la rage ; à la moindre suspicion de contact rabique, il fait appel à la vaccination.

On mentionne dans tous les ouvrages, la liste des cas de rage animale confirmée dans la circonscription de Detmold (Allemagne Fédérale), en 1955 et comptant :

107 renards, 20 blaireaux, 54 chevreuils, 49 lièvres, 3 sangliers, 3 putois, 2 fouines, 4 belettes, 3 rats, 2 écureuils, 2 lapins sauvages, 87 chiens, 75 chats, 7 vaches, 2 veaux, 8 moutons, 4 lapins domestiques, 6 poules, 2 vautours, 2 buses, 2 hiboux, 1 corbeau, 1 pie, 1 geai.

Les 45 cas de rage animale observés en 1968 en Lorraine intéressaient : 21 renards, 18 bovins, 3 chiens, 1 chat, 1 chevreuil, 1 chevrete.

Remarquons la disparité du taux de morbidité selon les espèces animales, dans quelques pays d'Europe occidentale.

Deux pays occupent une situation particulière :

- La France où le taux de morbidité chez les animaux domestiques est très élevé (38,6 p. cent).
- Alors qu'en Suisse, le taux au sein de la même population animale n'est que de 5 p. cent.

Ce taux enviable est dû aux dispositions légales de vaccination obligatoire des animaux domestiques, prises dans ce dernier pays.

Steck estime que la rage tue la moitié des renards du territoire où elle sévit, ce qui ne suffit pas à l'éradiquer spontanément, parce que la mortalité importante au sein de la population vulpine est équilibrée, d'une part, grâce à la migration des renards des territoires voisins, et d'autre part, par l'augmentation du nombre de renardeaux, à chaque nouvelle portée. De sorte que dans un délai de deux à quatre ans, la densité de la population vulpine est rétablie au taux antérieur, et la fréquence de la rage augmente à nouveau. Il existe une relation entre la maladie et son vecteur (ou ses vecteurs), qui revêt un caractère cyclique. L'enzootie décime au sein de la faune vulpine, jusqu'à un seuil de non-transmissibilité ; ce qui permet à la population de se reconstituer à nouveau, jusqu'à un seuil critique.

Ce seuil de non-transmissibilité de la rage, parmi les renards, est diversement estimé par les auteurs : Muller admet que un renard pour 500 hectares ne peut plus assurer la transmission. Le chiffre de Dean est de un renard pour 250 hectares.

La densité moyenne de la population vulpine en France est estimée à 4 renards sur 200 hectares de terrain de chasse (l'effectif total étant voisin de 800.000 individus), soit une densité huit fois plus forte que la densité de

non-transmissibilité admise par Muller.

De toute évidence, il importe de bien connaître la biologie et l'écologie du renard, pour espérer endiguer, sinon éliminer la rage sévissant parmi les animaux sauvages d'Europe. Une étude très approfondie de la dynamique des populations vulpines et de ses rapports avec l'enzootie rabique, permet une lutte plus efficace, afin de rompre dans les meilleurs délais le cycle maladie-vecteur.

De nombreuses solutions ont été proposées pour réduire le nombre de vecteurs, parmi lesquelles la plus efficace est le gazage des terriers à l'aide d'acide cyanhydrique, le moment d'opportunité de l'intervention étant la période qui suit immédiatement la naissance des renardeaux, alors que leur mère est dans le terrier.

C'est ce qui a été pratiqué au Danemark, en 1964, lors de la progression de l'enzootie, vers l'intérieur du territoire : en effet, la destruction par chasse au fusil qui ne parvient à elle seule qu'à réduire, dans une proportion de un quart, la densité des renards au kilomètre carré ; l'association des deux méthodes a permis de détruire les quatre cinquièmes de la population.

A ce moment, la difficulté consiste à maintenir la densité de la population vulpine à ce niveau, les seules méthodes de chasse au fusil ou de piégeage au lacet étant souvent suffisantes.

A côté de ces modes de destruction de l'animal vecteur, la lutte contre l'enzootie rabique est également entreprise par la vaccination du renard contre la rage, à l'aide d'une injection unique de vaccin préparé sur tissu nerveux.

La régulation de la densité de la faune sauvage par hormonothérapie, est l'objet de nombreuses recherches.

Chez les animaux domestiques, il est relativement facile de lutter contre la rage par la destruction des animaux errants et la vaccination (Suisse). De nombreux vaccins ont été proposés, principalement chez le chien et le chat, afin d'éviter qu'ils ne servent d'intermédiaire dans la transmission de la rage de l'animal sauvage à l'homme.



Figure 2. — Distribution générale de la rage vulpine dans le monde (d'après B. TOMA et L. ANDRAL).

JUSTIFICATION DE LA VACCINATION

La justification du traitement spécifique est dominée par le difficile problème de l'appréciation, aussi précise que possible du risque de contamination rabique.

Il est des cas où cette indication est simple à poser : une personne a été mordue par un renard circulant à découvert près d'un hameau, au grand jour. En revanche, cette indication peut être difficile à préciser, par exemple dans le cas d'un cultivateur ou d'un vétérinaire qui a soigné une vache rabique.

La tâche du médecin sera facilitée si l'animal auteur des morsures est connu, si son observation vétérinaire est possible (certificats de visite aux premier, huitième et quinzième jour).

A — L'appréciation du risque de contamination fait appel à plusieurs éléments :

a) Les propriétés du virus rabique :

On reconnaît au virus rabique une très grande fragilité. Il perd son pouvoir pathogène sous l'action d'agents physiques, tels que la chaleur, la dessiccation, les ultraviolets et la lumière, les ultra-sons, ou d'agents chimiques tels que le savon, les ammonium quaternaires, l'acétone, l'éther, la glycérine, l'acide phénique et la bêta-propionolactone.

En outre, il est incapable de franchir un revêtement cutanéomuqueux ne présentant pas de solution de continuité.

b) Les caractères de l'animal contaminateur :

Les caractères de l'animal contaminateur sont fonction de l'espèce animale et de son état au moment de la morsure et si son observation est possible, de son état clinique dans les jours qui suivent, si l'on s'est abstenu de pratiquer un traitement.

1) L'ESPECE ANIMALE :

Tous les animaux à sang chaud sont réceptibles à la rage, mammifères ou oiseaux. L'animal sauvage (2 cas sur 3, en France) vivant en zone d'enzootie, renard, chevreuil, lièvre, blaireau, furet, marte... aussi bien que l'animal domestique (1 cas sur 3) en milieu d'enzootie, les bovins, les chats... Les bovins sont souvent qualifiés, vis-à-vis de la rage, du terme de cul-de-sac épidémiologique, car s'ils ne transmettent pas la maladie aux autres espèces animales, ils n'en constituent pas moins un faux cul-de-sac pour l'homme,

qui, à leur contact, risque une contamination par l'intermédiaire d'une lésion cutanée.

2) ASPECT CLINIQUE DE L'ANIMAL :

L'animal doit être maintenu en observation vétérinaire, lorsque cela est possible et réalisable sans danger. Cette observation d'une durée de deux semaines avec examen clinique périodique, représente la meilleure condition d'appréciation du risque rabigène de la morsure. Il est bien évident que la morsure sera considérée comme ne présentant aucun risque d'infection spécifique, si l'animal est demeuré sain au cours de cette période ; l'animal effectivement, enragé, présentant rarement une survie d'une durée supérieure à trois ou quatre jours.

Lorsque l'animal a été abattu et non détruit, sa tête doit être adressée rapidement au Service de la Rage de l'Institut Pasteur ou à l'Ecole Vétérinaire de Maison-Alfort, par le canal des Services Vétérinaires départementaux, qui assurent le prélèvement et l'expédition dans les conditions souhaitables (expédition en colis express, la tête étant emballée dans un sac étanche, dans un container contenant de la glace).

Le diagnostic est porté devant l'aspect anatomopathologique du cerveau. En cas de nécrose de celui-ci, la méthode de l'immunofluorescence permet un diagnostic à coup sûr et assez rapide. Lorsque le cerveau est totalement détruit, on fait appel à l'inoculation à la souris de fragments de lyse encéphalique.

Caractère de la contamination :

Toute morsure faite par un animal en région d'enzootie rabique est suspecte. Les contacts d'un revêtement cutanéomuqueux sain, avec la salive de l'animal ne présente aucun danger. Ceci se rencontre lors des léchages et lorsque il y a eu interposition de vêtements.

Les griffures et plus encore les morsures sont le mode habituel de contamination. Il y a lieu d'apprécier leur siège, leur nombre, leur profondeur, le fait qu'il y ait eu ou non interposition de vêtements, que l'animal est sauvage ou domestique (en France, nous avons vu qu'il ne faut malheureusement pas attacher de grande importance à ce fait).

Le siège des morsures est l'un des points les plus importants, les morsures considérées comme les plus graves étant situées à la tête et aux mains.

LES INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Elles ont été l'objet de nombreuses études. Elles ont été codifiées dans la circulaire n° 199 du 30 juin 1966, par le ministère des Affaires Sociales.

gravité 0 : léchage de la peau ou de muqueuses saines ;

gravité 1 : léchage de peau excoriée sur les membres et le tronc ;

gravité 2 : léchage de plaies de la face ou des mains ;

morsures superficielles uniques des membres ou du tronc ;

gravité 3 : morsures ou griffures superficielles des mains ; morsures ou griffures superficielles, mais multiples du tronc et des

membres ; morsures ou griffures profondes, mais peu nombreuses du tronc ou des membres ;

gravité 4 : morsures ou griffures de la tête, du cou, des mains et des pieds ; morsures ou griffures profondes et diffuses.

Les morsures par animal sauvage sont classées dans le degré de gravité immédiatement supérieur.

Le degré de gravité étant établi, la circulaire propose une attitude qui peut être schématisée ainsi :

Animal inconnu ou disparu :

gravité 0 : pas de traitement ;

gravité 1 et 2 : vaccination ;

gravité 3 et 4 : sérum puis vaccination.

Animal connu :

Animal autochtone ou vacciné : observation vétérinaire, pas de traitement ;

animal provenant de l'étranger, non vacciné :

1^{er} examen vétérinaire suspect : vaccination et arrêt au 5^e jour, si l'animal est vivant ;

1^{er} examen vétérinaire non suspect : pas de traitement, sauf si morsure de la face.

Le Comité O.M.S. d'experts de la rage s'est intéressé à cette question et a précisé dans son cinquième rapport, les modifications du traitement général spécifique.

Traitement général spécifique de la rage proposé par le Comité O.M.S. d'Experts de la rage

Nature de l'exposition à l'infection	Etat de l'animal (qu'il ait ou non été vacciné)		Traitement recommandé
	Au moment de l'exposition	Pendant les 10 jours suivants	
I. Pas de lésion ; contact indirect	Enragé	—	Pas de traitement
II. Léchage :	Enragé	—	Pas de traitement
1) sur peau intacte	a) sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée (laborat.)	Traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de la rage chez l'animal mordeur
2) sur peau présen- tant des érosions ou des égratignu- res et sur mu- queuses présen- tant ou non des érosions	b) signes pré- sompitifs de rage	Sain	Traitement vaccinal im- médiate ; arrêter le traite- ment si l'animal est nor- mal le 5 ^e jour après le contact
	c) enragé, échappé, abattu ou inconnu	—	Traitement vaccinal immédiate
III. Morsures :	a) sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée (laborat.)	Traitement vaccinal dès l'apparition des premiers signes de rage chez l'animal mordeur
1) exposition bénigne	b) signes pré- sompitifs de rage	Sain	Traitement vaccinal im- médiate ; arrêter le traite- ment si l'animal est nor- mal le 5 ^e jour après le contact.
	c) enragé, échappé, abattu ou inconnu	—	Traitement vaccinal immédiate
	d) sauvage (loup, cha- cal, renard, chauve-sou- ris, etc.)	—	Administrer immédiate- ment du sérum, puis traite- ment vaccinal.
2) exposition grave (morsures multiples, ou morsures à la face, à la tête, aux doigts ou au cou)	a) sain	Signes cliniques de rage ou rage confirmée (laborat.)	Administrer immédiate- ment du sérum. Traite- ment vaccinal dès l'appa- rition des premiers si- gnes de rage chez l'ani- mal mordeur
	b) signes pré- sompitifs de rage	Sain	Administrer immédiate- ment du sérum, puis traite- ment vaccinal ; on peut arrêter le traitement vac- cinal si l'animal est nor- mal le 5 ^e jour après le contact
	c) enragé, échappé, abattu ou inconnu	—	Administrer immédiate- ment du sérum, puis traitement vaccinal
	d) sauvage (loup, chacal chien pariah renard, chauve souris, etc...	—	Administrer immédiate- ment du sérum, puis traitement vaccinal

Le terme morsure légère se rapporte à :

- Un léchage sur revêtement cutané-muqueux présentant des solutions de discontinuité : il y a contact direct de la salive de l'animal avec le derme ;
- Des morsures superficielles en nombre réduit, et situées sur l'ensemble du corps, à l'exception de la tête, de la face, du cou et des doigts.

Et par morsure grave, il faut entendre :

- Tout léchage et morsure fait par un animal sauvage ;
- Une ou plusieurs morsures situées à la tête, la face, le cou et les doigts ;
- Les morsures multiples ou profondes.

Ces morsures graves sont essentiellement causées par des animaux sauvages.

C'est en fonction de ces critères que les indications du traitement spécifique sont portées au Centre antirabique.

1°) En cas de morsure légère :

a) Si l'animal, vivant, est sain au premier examen : mise en observation vétérinaire de quinze jours. Pas de traitement. Celui-ci sera seulement entrepris si l'animal présente des signes de rage, durant l'observation.

b) Si l'animal est suspect au premier examen : mise en observation vétérinaire. Commencer le traitement vaccinal et l'interrompre au 5^e jour, si le diagnostic de rage n'est pas confirmé.

c) Si l'animal est inconnu ou si son cadavre a été détruit, faire un traitement vaccinal complet.

d) Si l'animal a été abattu (cadavre intact), adresser d'urgence la tête à l'Institut Pasteur et attendre les résultats de l'épreuve à l'immunofluorescence, à condition que la réponse soit obtenue dans les 48 heures, sinon vacciner en attendant les résultats. Le diagnostic confirmé de rage impose bien entendu une vaccination complète.

2°) En cas de morsure grave :

a) Si l'animal vivant est sain au premier examen : faire d'urgence du sérum antirabique et attendre les résultats de la mise en observation vétérinaire de quinze jours. Ne vacciner que si l'animal présente des signes de rage.

b) Si l'animal est suspect au premier examen : injecter d'urgence du sérum antirabique, puis commencer la vaccination ; celle-ci pourra être interrompue au cinquième jour, si le diagnostic de rage n'a pas été confirmé chez l'animal mis en observation vétérinaire.

c) Si l'animal a disparu ou si son cadavre a été détruit : faire un traitement séro-vaccinal complet.

d) Si l'animal a été abattu et si son cadavre est intact : envoyer la tête à l'Institut Pasteur, faire un traitement séro-vaccinal classique jusqu'à ce que le laboratoire écarte formellement le diagnostic de rage.

Actuellement, nous respectons au Centre antirabique de Nancy, les instructoins de l'Institut Pasteur, à savoir :

INSTRUCTIONS DE L'INSTITUT PASTEUR
pour la vaccination ou la sérovaccination antirabique
Résumé pratique adapté (Pr Dureux)

NATURE DE LA BLESSURE	Etat de l'animal mordeur		Traitement
	Au moment de la blessure	Pendant l'observation vétérinaire de 15 jours (ou après examen his- tologique si l'animal a dû être sacrifié)	
Absence de blessure ou contact indirect	animal enragé		Pas de traitement
Léchage ou contact avec la salive : sur peau saine	animal enragé ou sain		Pas de traitement
Léchage ou contact avec la salive : sur peau lésée ou sur mu- queuse	apparemment sain	sain	Pas de traitement
	apparemment sain	apparition de signes de rage confirmée (ou confirmation histologi- que de rage)	Traitement vaccinal complet dès l'apparition des signes de rage chez l'animal (ou dès la confirmation histologi- que)
	signes suspects de rage	signes non confirmés : animal sain	Traitement vaccinal immé- diat, arrêté si l'animal est normal le 5e jour d'observa- tion
	signes suspects de rage	confirmation histologi- que de rage	Traitement vaccinal complet immédiat
	enragé, inconnu non examiné		Traitement vaccinal complet immédiat
	apparemment sain	sain	Pas de traitement
morsures griffures bénignes	apparemment sain	apparition de signes de rage confirmée (ou con- firmation histologique de rage)	Traitement vaccinal complet dès l'apparition des signes de rage chez l'animal (ou dès la confirmation histologi- que)
	signes suspects de rage	sain (signes non confirmés)	Traitement vaccinal immé- diat, arrêté si l'animal est normal le 5e jour d'obser- vation
	signes suspects de rage	confirmation histologi- que de rage	Traitement vaccinal complet immédiat
	enragé, inconnu non examiné		Traitement vaccinal complet immédiat

Nature de la blessure	Etat de l'animal mordeur		Traitement
	Au moment de la blessure	Pendant l'observation vétérinaire de 15 jours (ou après examen histologique si l'animal a du être sacrifié)	
morsures griffures bénignes	animal sauvage (loup, renard, etc.)		Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal commen- cé 24 h. plus tard (inter- rompu si l'examen de l'en- céphale permet d'affirmer l'absence de rage chez l'animal mordeur)
GRAVES (multiples ou siégeant à la face, à la tête, au cou, aux mains)	apparemment sain	sain	Injection immédiate du sé- rum antirabique
	apparemment sain	apparition de signes de rage confirmée (ou con- firmation histologique de rage)	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal complet dès l'apparition des signes de rage chez l'animal (ou dès la confirmation histolo- gique)
	signes suspects de rage	sain (signes non confirmés)	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal qui sera arrêté si l'animal est normal au 5 ^e jour
	signes suspects de rage	confirmation histologi- que de rage	Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal complet
	enragé, inconnu, non examiné		Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal complet
	animal sauvage (loup, renard, etc.)		Sérothérapie immédiate, puis traitement vaccinal (inter- rompu si l'examen de l'en- céphalite permet d'affirmer l'absence de rage chez l'ani- mal mordeur

La vaccination antirabique est le plus souvent effectuée à titre thérapeutique : en effet, la rage déclarée est une maladie constamment mortelle que seul peut prévenir le traitement antirabique. Le médecin engage sa responsabilité, malgré l'absence de législation précise.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène de France a proposé récemment le classement de la rage parmi les maladies professionnelles. Voici ses conclusions :

1) La vaccination antirabique avant exposition, peut être recommandable pour une catégorie restreinte de personnel : vétérinaires des départements atteints et techniciens de laboratoire de diagnostic de la rage ; il ne paraît pas souhaitable de la rendre obligatoire ou d'en étendre les indications tant qu'on ne disposera pas de vaccins suffisamment démunis d'effets secondaires.

2.) Le Ministère de la Santé publique français ne peut cautionner des vaccins préparés sur tissu nerveux pour la vaccination avant exposition rabique, car le risque d'accidents neurologiques est supérieur à celui d'autres vaccins actuellement commercialisés et de plus, on ne peut se priver en cas de sensibilisation, de la seule arme dont on dispose actuellement pour prévenir la rage en cas de morsure ou blessure ultérieure.

3) Devant les réticences de tous les experts internationaux à employer le vaccin rabique de tissu nerveux avant exposition à la rage, la responsabilité juridique de ceux qui poursuivent une expérimentation humaine nous semble particulièrement lourde et leur position indéfendable en cas d'accident toujours possible.

4) Il est indispensable de rassurer l'opinion publique et d'améliorer les conditions de travail du personnel au plus haut risque. Car il n'est pas admissible comme on l'a dit à une précédente séance que 50 pour 100 des travailleurs se blessent au cours des manipulations.

Une commission d'étude pourrait se pencher sur ce problème et se rendre éventuellement dans un pays voisin pour voir les solutions qui ont été adoptées.

5) La prise en charge comme maladie professionnelle de la rage et des complications de la vaccination avant et après exposition est une mesure que nous ne pouvons qu'approuver pour autant que les vaccinations soient faites avec un vaccin et par un procédé autorisé légalement.

LES INCIDENTS ET ACCIDENTS EXTRANEUROLOGIQUES DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE

1°) Les réactions locales :

Les réactions locales se rencontrent chez environ 5 pour 100 des sujets traités. Elles peuvent revêtir plusieurs formes : Remlinger (1927), Remlinger et Bailly (1947), Lépine (1948), Van Rooyen et Rhodes (1948). Eichwald et Coll. les observent plus rarement.

a) le placard érythémateux au point d'inoculation :

Il consiste en une infiltration rouge, prurigineuse apparaissant du quatrième au dixième jour. Cet œdème disparaît en quelques heures pour réapparaître à chaque injection, mais selon une intensité décroissante. Cette réaction est attribuée à une allergie cutanée. Elle est plus fréquente chez les sujets dont le pannicule adipeux est épais. Pasteur a observé une telle réaction, lors de la vaccination de Joseph Meister.

b) Il est exceptionnel d'observer un érythème scarlatiniforme ou polymorphe au point d'injection, de même qu'un érythème noueux.

c) Les manifestations urticariennes sont fréquentes chez l'enfant.

d) L'abcès chaud est dû presque toujours à une erreur de technique.

e) L'abcès torpide des obèses est dû à une mauvaise résorption. Il est stérile.

Le traitement de ces complications associe des antihistaminiques, des injections de calcium et des compresses humides. Ces complications ne doivent pas être la cause d'interruption du traitement antirabique. Toutefois, celui-ci peut être suspendu pendant un ou deux jours.

2°) Le choc au phénol :

C'est une complication rare (vaccin inactivé par le phénol : méthode de Semple). Elle s'extériorise par un collapsus circulatoire de survenue inopinée, avec transpiration, pâleur et pouls filant. Les malades signalent un goût métallique dans la bouche et accusent des céphalées. Des crampes, des syncopes peuvent survenir. Lépine assimile cette réaction à un choc protéique, alors que de nombreux auteurs admettent l'hypothèse d'une réaction au phénol présent dans le vaccin, qu'une injection sous-cutanée très lente permettrait d'éviter.

L'abstention thérapeutique est souvent suffisante, associée à un analgésique s'il y a lieu.

En cas d'intoxication grave, il est nécessaire d'employer le Rhéomacro-

dex* pendant qu'une assistance respiratoire est mise en œuvre, si cela est nécessaire.

Un état de choc léger ne doit pas faire interrompre le traitement antibactérien.

3°) Les réactions généralisées :

On a signalé autrefois des accidents graves, parfois mortels : 22 scarlatines à Varsovie en 1901, parmi lesquels il y eut quatre décès.

Ces accidents infectieux ont aujourd'hui disparu, mais on peut assister à la généralisation des accidents locaux. Au niveau du visage, on peut observer un œdème et un urticaire étendu.

Ces réactions apparaissent dans 8 pour 100 des vaccinations par la méthode de Hempt. Sur 611 vaccinations par cette méthode, Kabisch n'observe ces incidents que dans la proportion de 1 pour 100.

Devant des céphalées opiniâtres, une fièvre prolongée, un état apathique, on peut envisager une affection intercurrente, une réaction vaccinale bénigne ou une réaction avec atteintes neurologiques. Au moindre soupçon d'accident neurologique, les auteurs semblent unanimes à conseiller l'arrêt de la vaccination.

De toute façon, au moindre doute, il est souhaitable de suspendre la vaccination, afin de permettre à la situation de se clarifier.

LES VACCINS ANTIRABIQVES

La prophylaxie de la rage humaine, après morsure réside essentiellement dans l'application du traitement vaccinal spécifique. Il existe de nombreuses modalités vaccinales, lesquelles sont à l'origine d'accidents neurologiques, ces accidents ayant été observés après traitement par les différentes méthodes proposées. Nous mentionnons, à côté des vaccins utilisés actuellement, ceux qui sont tombés dans l'oubli.

Justification de la classification employée :

Nous jugeons intéressant de rappeler les différentes modalités vaccinales, puisque les accidents neurologiques de la vaccination qui font l'objet de ce travail surviennent après vaccination, et qu'il existe peut-être aussi un rapport entre la méthode et la fréquence des accidents.

Plusieurs classifications sont proposées pour les différents vaccins, classifications selon :

- le type de tissu utilisé ;
- l'espèce animale où ce tissu est prélevé ;
- la préparation vaccinale.

C'est cette dernière classification que nous avons retenues ; en effet, celle-ci est employée par la majorité des auteurs, et de plus, il nous semble que cette classification permet mieux d'établir un rapport avec les accidents neurologiques.

En définitive, les différents critères retenus pour les classifications se recoupent.

LES DIFFERENTS VACCINS

A — Les vaccins à base de tissu nerveux d'animaux adultes :

1 Les moëlles desséchées

La méthode de Pasteur :

Le principe de cette méthode qui fut la première appliquée à l'homme consiste en l'injection quotidienne de fragments de moëlles de lapins rabiques (souche Louis Pasteur) atténuées par vieillissement et dessiccation à 22° C, en présence de potasse caustique, à l'obscurité. Ils sont administrés selon un mode de virulence croissant, en commençant par les moëlles les moins virulentes (ce mode vaccinal avait prouvé son efficacité lors du traitement du choléra des poules).

Cette méthode a été plusieurs fois modifiée par Pasteur lui-même, à cause des échecs du traitement survenus dans le cas de morsures graves.

Dans la dernière modalité retenue, le traitement comporte une injection quotidienne pendant 14 jours, dans les cas bénins, mais une injection journalière pendant 25 jours, en cas de morsures graves. L'âge des moëllles utilisées est de 4 jours, en début de traitement, puis de 2 jours, à la fin de ce traitement.

Cette méthode utilisée de très nombreuses années par l'Institut Pasteur de Paris, a donné des résultats parfaitement satisfaisants (mortalité nulle, absence d'accidents). Cependant, si elle peut être mise en œuvre dans un Institut bien organisé, l'usage de ce traitement ne peut avoir lieu dans des régions moins favorisées. De nombreuses variantes de cette méthode ont été proposées. Ce traitement, abandonné dans les pays occidentaux, est toujours utilisé au Japon (Uchimura).

2 Les moëllles diluées

La méthode des dilutions de Högyes :

Högyes fut le premier à avoir dès 1888, fondé l'atténuation du virus rabique sur un autre procédé que la dessiccation. La méthode qu'il préconisa consistait à diluer une émulsion de moëlle virulente, jusqu'au moment où l'injection de cette dilution est incapable d'induire la rage. En cours de traitement, on injecte des dilutions de titre croissant, le traitement étant terminé par des injections pathogènes pour toute personne à qui le traitement n'aurait pas été effectué depuis le début.

Ce principe quoique très simple, présente un risque d'erreur dans sa réalisation.

De nombreux Instituts ont obtenu des résultats favorables avec cette méthode, avec une absence d'accidents du traitement ; cependant, d'autres moins heureux, eurent à déplorer un nombre relativement important d'accidents, et ceux-ci présentaient une allure particulièrement grave (Remlinger).

3 Les moëllles glycinées

a) La méthode de Calmette (1891) :

Elle permet de conserver dans la glycérine des moëllles arrivées au degré optimum d'atténuation. En cours de traitement, il est inutile de sacrifier quotidiennement des lapins. Ce principe a eu l'avantage de permettre les premiers traitements ambulatoires. Dans cette méthode, le rôle de la glycérine est de conserver et non d'atténuer les moëllles.

b) La méthode de Philipps (1922) :

Une émulsion d'encéphale de lapin rabique est conservée dans la glycérine, à la température de -2°C , en l'absence d'air et d'eau.

De nombreux auteurs (Lubinski, Bøecker), utilisèrent en cours de traitement des dilutions de titre croissant. D'où le nom de méthode de Högyes-Phi-

lipps, par lequel on les désigne souvent.

c) La méthode de Remlinger (1924) :

Elle fait appel à des moëlles immergées dans de la glycérine, le traitement débutant par des moëlles de 25 jours pour finir par les plus récentes. Cette méthode fut peu employée.

4 Les vaccins phéniques

Dans cette gamme de vaccin est mise à profit la propriété du phénol d'atténuer sans tuer le virus rabique et de permettre sa conservation ainsi, pendant plusieurs semaines. Ces vaccins sont de préparation facile, de réalisation peu coûteuse et de conservation suffisamment longue, mais le titre des suspensions vaccinales est plus élevé, augmentant de ce fait la quantité de substances hétérologues introduites dans l'organisme.

a) La méthode de Fermi (1908) :

Le vaccin est une émulsion à 5 % de matière cérébrale de lapin, ayant succombé au virus fixe (souche Louis Pasteur), additionnée d'acide phénique, dans la proportion de 1 % et inactivité par passage en étuve à 20 — 22° C, pendant 24 heures.

C'est un vaccin mixte, atténué, inactivité, sa virulence résiduelle est titrée par inoculation intra-cérébrale à la souris.

Ce mode de vaccination a été employé dans de nombreux centres anti-rabiques, tels ceux de Nancy, Strasbourg et Metz également, jusqu'en juillet 1969.

De bons résultats ont été obtenus (mortalité nulle, accidents très rares), son efficacité est démontrée, non seulement par les statistiques qui ne sont pas inférieures à celles résultant de l'application d'autres méthodes vaccinales, mais encore par les bons résultats obtenus, même dans les cas de morsures graves, comme ceux dûs aux morsures par loups (Stuart et Krikorian, 1931). Aucun accident neurologique n'a été observé à la suite des traitements effectués avec ce vaccin dans les centres antirabiques de Nancy, Metz et Strasbourg.

b) La méthode de Semple décrite en 1911 :

Elle fut utilisée aux Etats-Unis sur une très large échelle, jusqu'en 1957. C'est une émulsion à 2 % phéniquée à 1 % d'encéphale de lapin.

Ici encore, l'atténuation par le phénol est complétée par la chaleur : 37° C. Le vaccin est totalement avirulent.

Dans une variante de cette méthode, l'atténuation est complétée par les rayons ultra-violets.

Quelques accidents ont été observés après vaccination par cette méthode.

c) Citons pour mémoire, les méthodes de Puntoni (1921), de Pereira da Silva et de Mulford.

5 Les vaccins éthérisés

Le Docteur Roux, dans des expériences inédites, citées par Remlinger, puis Lépine, a le premier l'idée d'atténuer le virus rabique au moyen de

l'éther. Des accidents neurologiques ayant été observés, il abandonne cette méthode qui cependant présente l'avantage de pouvoir utiliser l'encéphale et non seulement la moëlle de l'animal, lors de la préparation du vaccin.

Plusieurs auteurs ont étudié des méthodes selon ce principe :

a) La méthode de Remlinger (1918) :

Elle fut rapidement employée en pratique vétérinaire et utilisait des solutions vaccinales de cerveau de lapin rabique (souche Louis Pasteur), de titre croissant.

b) La méthode d'Alivisatos (1922) :

Elle consiste à immerger des cerveaux de lapins rabiques dans l'éther, puis à utiliser des émulsions de sérum physiologiques. Cette méthode fut améliorée par l'emploi exclusif de substance grise, à la suite des accidents souvent observés.

c) La méthode de Hempt (1925) :

Il y a atténuation d'encéphale de lapins rabiques par immersion dans l'éther. A son début, cette méthode donne de bons résultats. Mais du fait de la résistance variable du virus fixe à l'éther, selon la souche vaccinale et selon le nombre de passages, Hempt a dû compléter l'action de celui-ci, par addition de glycérine phéniquée. Ainsi modifiée, cette méthode a été longtemps employée en Europe. Elle n'emploie qu'un virus tué.

6 Les moëlles inactivées par la Béta-propionolactone

Préparé par l'Institut Pasteur de Paris, ce vaccin consiste en une émulsion de cerveau de jeune mouton, inoculé par la souche Louis Pasteur, inactivité par la bêta-propionolactone, présenté sous forme lyophilisé. Son pouvoir immunogène est supérieur à celui induit par les autres méthodes. C'est le vaccin employé depuis juillet 1969.

Le vaccin est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 5 ml (2,5 ml chez l'enfant), par jour, pendant 14 jours. Deux rappels sont pratiqués, l'un 15 jours et l'autre 90 jours après la dernière injection.

Quant à la vaccination préventive, elle comporte trois injections intradermiques, en deux points, à une semaine (actuellement trois semaines) d'intervalle.

Ce vaccin est très utilisé actuellement dans les centres antirabiques de Nancy, Metz et Strasbourg, selon les consignes de l'Institut Pasteur de Paris. Il présente sur tous les précédents, le gros avantage d'être lyophilisé et donc de conservation longue, dans des conditions variables, alors que la durée d'utilisation des vaccins liquides, maintenus en permanence à 4° C, n'est au mieux, que de quelques mois.

7 Autres techniques

Dès 1887, Babès avait remarqué que l'affaiblissement des moëlles pouvait se faire, aussi bien par chauffage progressif que par dessiccation. Ces expériences ont servi de principe à la méthode dite de Babès-Puscariu qui fut utilisée en Roumanie.

a) La méthode de Ferran :

Elle consistait à injecter une émulsion cérébrale du virus fixe atténué pendant 24 heures à 37° C. Ce fut la première méthode où une quantité importante de virus actif était injectée dès le début. Cette méthode fut abandonnée après de nombreux accidents.

b) Méthodes utilisant l'action antiseptique du phénol (méthodes employées par Van Stockum, Konief et Ramsine).

c) D'autres vaccinations de principes très différents furent proposées en grand nombre, mais eurent une utilisation restreinte, avant d'être abandonnées.

B — Les vaccins obtenus à partir de tissu nerveux d'animaux nouveaux-nés :

A la suite de certaines remarques, on a pensé qu'on aurait moins d'accidents immunoallergiques avec les vaccins préparés sur le tissu nerveux d'animaux nouveau-nés. Ce tissu, en effet, est dépourvu du facteur encéphalitogène (Kabat et Coll.) mis en évidence au niveau du tissu cérébral adulte (Peers, puis Hottlé et Peers).

1 Le vaccin de Fuenzalida et Palacos

est une suspension à 1 pour 100 de cerveaux de souriceaux âgés de 5 jours, inoculés par la souche Louis Pasteur. L'atténuation est faite par les ultra-violets.

Il est employé en médecine humaine et vétérinaire.

2 La méthode de Karakujumca et Coll

est une suspension à 10 pour 100 de cerveaux de rats, âgés de 4 à 7 jours, inoculés par virus fixe. Cette préparation est phéniquée à 0,5 pour 100, puis lyophilisée.

3 La méthode de Svet-Moldavsky et Coll

Ses auteurs se sont attachés à préparer un vaccin, à partir de tissu nerveux d'animaux nouveau-nés, afin d'éliminer tout risque encéphalitogène, selon une méthode originale.

C — Les vaccins avianisés :

Afin d'être certain d'une très faible toxicité à l'égard du névraxe des vaccins antirabiques, les biologistes ont cultivé le virus sur œufs embryonnés.

1 Vaccins préparés avec la souche de virus Flury

On distingue deux types par les nombres de passages sur œufs embryonnés :

a) Vaccin Flury L.E.P. (1)

Il a subi 40 à 60 passages sur œufs embryonnés. Pathogène pour la souris, ce vaccin est avirulent pour le lapin et le chien.

Ce vaccin est employé chez le chien adulte.

(1) LEP : Low egg passage.

b) Vaccin Flury H.E.P. (1)

Le nombre de passages différents, ici de 180, détermine une modification du pouvoir pathogène. Ce vaccin est avirulent pour les souriceaux nouveaux-nés.

Ce vaccin est largement utilisé en pratique médicale humaine et vétérinaire.

2 Vaccins préparés avec la souche Kelev

Leur préparation consiste en 60 à 70 passages sur œufs de poules embryonnés. Ce vaccin n'est pas pathogène chez le lapin inoculé par voie intracérébrale, mais reste virulent, chez le souriceau inoculé par cette même voie.

Ces vaccins sont utilisés chez les chiens et les bovins.

3 Les vaccins sur embryon de canard

De nombreuses souches virales ont été adaptées à l'œuf de cane embryonné. Les plus utilisées sont les souches N.I.H., H.L., Park, Philipps.

Ce vaccin étudié par Powell et Culbertson est inactivé par la bêta-proponolactone et présenté lyophilisé.

Il est utilisé chez l'homme où Prussin et Katabi ont constaté qu'il n'était pas dépourvu de risque encéphalitogène, dans une proportion bien moindre cependant que les vaccins préparés sur tissu nerveux.

D — Les vaccins de cultures cellulaires :

Ces vaccins, cultivés sur les différents types de cellules habituellement employés en virologie, présentent un grand intérêt, car les cultures cellulaires sont contrairement aux broyats d'embryons d'oiseaux, totalement dépourvues de cellules nerveuses. Il n'y a donc pas de facteur neurotoxique et le risque encéphalitogène est nul.

Cependant, ces vaccins ne sont pas encore utilisés chez l'homme, tant qu'il n'est pas certain qu'ils sont dépourvus de risques oncogènes et de risques infectieux liés à la présence d'un autre virus.

Il existe trois types de cultures cellulaires :

- Les explants primaires ;
- Les lignées continues ;
- Les cellules diploïdes.

Les cellules des lignées continues présentent toutes les caractères des cellules cancéreuses et ne sont donc pas employées, lors de la préparation des vaccins.

1 Les cultures d'explants primaires

Fenje a été le premier à infecter une culture de cellules rénales par le virus fixe, souche S.A.D. Le vaccin est préparé à partir du liquide surnageant,

(1) HEP : High egg passage.

inactivité par la formaldéhyde.

Un autre vaccin préparé à partir de la même culture cellulaire injectée par la souche C.V.S. a été étudié par Kissling et Reese.

Une culture de fibroblaste de poulets injectée par la souche Flury H.E.P. est utilisée par Ruegger et Sharpless, qui préparent le vaccin avec le liquide surnageant.

Ce vaccin a été expérimenté chez des hommes volontaires. Presque tous possédaient après injection de rappel, un titre significatif d'anticorps.

Abelseth a repris la souche de Fenje, non inactivée et la cultive sur embryon de poulet et ensuite à nouveau sur cultures cellulaires. Le vaccin ainsi préparé, est caractérisé par un haut pouvoir antigénique identique aux vaccins Flury.

Ce vaccin est très utilisé chez le chien et le bétail.

Enfin, Delimov et Aksenova ont également préparé un vaccin à partir de cultures de cellules rénales inoculées, par le virus fixe, souche S.A.D.

2 Les cultures de cellules diploïdes

Wiktor et Coll. ont infecté des cultures de cellules diploïdes humaines (lignée WI - 38), par différentes souches de virus fixe, telles les souches C.V.S. Flury H.E.P., Pitman Moore.

La suspension virale du liquide surnageant a été inactivée par association formol-chaleur ou béta-propionolactone.

Essayés chez le singe, ces vaccins ont déterminé l'apparition d'anticorps, dont le titre le plus élevé a été obtenu avec le vaccin préparé à l'aide de la souche Flury.

D'autres auteurs, Petermann et Coll., ont adapté le virus fixe, souche Wistar Institute of Philadelphia, à une lignée de fibroblastes de Hamsters. Après 72 heures, alors que le titre de virus est maximum, ils inactivent le liquide surnageant par action de la béta-propionolactone associée à la chaleur. Présenté lyophilisé, ce vaccin est réservé à un usage vétérinaire.

METHODES DE VACCINATION CONTRE LA RAGE

1 Le rythme des injections

De nombreux auteurs ont essayé depuis de nombreuses années de mettre au point un schéma vaccinal répondant au double souci de réduire à la fois le nombre des injections nécessaires pour établir une protection immunitaire efficace et surtout la quantité de substance nerveuse hétérologue injectée.

Ainsi Zlatogoroff fait état d'un dilemme : « appliquer un traitement léger et risquer l'insuccès, appliquer un traitement fort et risquer la paralysie ».

Le rythme des injections a pour but de comparer le pouvoir immunogène des différents vaccins : vaccin de Semple, vaccin Flury H.E.P., et vaccin sur embryon de canard.

En outre, la question de l'opportunité d'une sérothérapie antirabique avant le traitement ou lors du début du traitement a été étudiée.

Les séquences vaccinales à nombre réduit d'injections (de 2 à 7 injections à différents intervalles de temps ont été pratiquées.

Comparaisons de séquences vaccinales réduites utilisant seuls les vaccins Flury H.E.P., vaccin sur embryon de canard et vaccin de Semple (Atanasiu et Coll.).

Groupe No	Type de vaccins et rythme des inoculations	Taux d'anticorps antirabiques à différentes périodes après le 1er jour de vaccination				
		20 jours	60 jours	90 jours	120 jours	150 jours
6	HEP : 0, 5, 10, 90	1/14	3/15	4/13	7/13	
6 A	HEP : 0, 5, 10, 90	1/14	2/9	2/14	14/15	
7	HEP : 0, 5, 10, 15, 90	4/9	7/10	4/10	11/15	
17	SEMPLE : 0, 5, 10, 90	1/17	0/15	1/16	10/14	5/16
17 A	SEMPLE : 0, 5, 10, 15, 90	1/6	1/6	1/4	5/7	4/7
19	SEMPLE : 0, 5, 10, 90	2/14	1/14	0/16	11/15	2/16
21	SEMPLE : 0, 1, 2, 10	3/23	2/20	2/23		
23	SEMPLE : 0, 1, 2, 10, 120	1/20	3/17	2/21	0/20	10/23
23 A	SEMPLE : 0, 1, 2, 10, 120	9/9	7/8	0/9	0/9	1/10
18	EMBRYON CANARD 0, 5, 10, 90	0/6	1/8	0/7	3/8	2/7
18 A	EMBRYON CANARD 0, 5, 10, 15, 90	4/6	0/6	3/7	6/7	6/7
20	EMBRYON CANARD 0, 5, 10, 90	2/5	3/7	1/6	4/5	1/7
22	EMBRYON CANARD 0, 1, 2, 10	1/6	2/9	5/9		
24	EMBRYON CANARD 0, 1, 2, 10, 120	5/5	4/6	1/6	0/7	2/6

Le taux des anticorps obtenu avec chacun de ces schémas est inférieur à celui obtenu avec 14 injections quotidiennes de vaccin (l'effet d'un rythme vaccinal étant évalué par la rapidité d'apparition, le taux et la durée de persistance des anticorps).

Aucun de ces schémas réduit ne peut garantir une couverture immunitaire chez une personne non antérieurement vaccinée. S'il s'agit d'une revaccination, l'élévation du taux des anticorps est rapide (4 à 8 jours).

En cas de vaccination prophylactique de personnes exposées au risque de morsures, le choix peut se porter indifféremment sur n'importe quel vaccin. De nombreuses posologies associent trois doses vaccinales injectées à 7 jours d'intervalle, un rappel étant effectué 4 et 8 semaines après la première injection. Des dosages d'anticorps sont effectués pour déceler leur apparition.

On est actuellement intéressé par le problème d'une paralysie immunitaire provoquée par la répétition des injections.

2 Le lieu des injections

Les auteurs occidentaux, depuis Pasteur, ont utilisé la voie sous-cutanée dans la région périombilicale, changeant de côté à chaque injection de manière presque exclusive.

Quelques auteurs américains ont pratiqué des injections sous-cutanées au niveau de la cuisse.

Les auteurs japonais pratiquent leurs injections sous-cutanées dans la région péri-ombilicale, dans la région interscapulaire et dans la cuisse. Shiraiki et Otani ont comparé le nombre d'accidents selon le lieu d'injection.

Lieu et mode d'injection	Cas Japonais			Cas Européens et Américains		
	forme spinale	forme cérébrale	Total	forme spinale	forme cérébrale	Total
Sous cutanée dans la région péri-ombilicale	2	0	2	158	0	158
Sous cutanée dans la région interscapulaire ou intradermique au membre supérieur	59	57	116	0	0	0
Sous cutanée à la cuisse	17	6	23	10	0	10
TOTAL	78	63	141	168	0	168

3 Le mode des injections

— Lors d'une vaccination thérapeutique, tous les auteurs s'accordent à pratiquer l'injection par voie sous-cutanée, alors que,

— Lors d'une vaccination préventive, la voie d'élection est la voie intradermique.

OBSERVATION N° 1

Monsieur Tur... Marcel, 44 ans, inséminateur, se soumet à la vaccination antirabique préventive, pour des raisons professionnelles.

Il subit les deux premières injections du vaccin lyophilisé par voie intradermique les 2 et 9 juillet 1969. Le 13 juillet, soit quatre jours après la deuxième injection (la première n'a été suivie d'aucune réaction tant locale que générale), apparaît un état subfébrile avec asthénie, troubles confusionnels à type de désorientation temporo-spatiale et sensations vertigineuses.

Ce tableau est d'installation rapide ; il est suivi de rétention urinaire et d'une parésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes du membre inférieur gauche.

Le malade est hospitalisé à la clinique des maladies infectieuses (Pr J.B. Dureux), le 16 juillet 1969.

L'examen clinique révèle à l'entrée :

- des troubles psychiques, à type de confusion mentale, de désorientation temporo-spatiale, de logorrhée et de propos incohérents ;
- des troubles neurologiques, associant une raideur rachidienne, une parésie flasque du membre inférieur gauche, avec abolition des réflexes rotulien et achilléen, et signe de Lasègue bilatéral.

Il n'y a pas de signe de Babinski. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. On observe des troubles sphinctériens : rétention urinaire et constipation. En outre, il existe une hypoesthésie superficielle ayant pour limite supérieure le métamère D 12.

Les examens complémentaires pratiqués objectivent :

- Dans le liquide céphalorachidien : 50 cellules (polynucléaires surtout, quelques lymphocytes). Albuminorachie à 0,44 g/l.
- Les tracés électro-encéphalographiques sont caractérisés par un rythme de fond à 9 c/s, correctement volté, symétrique, réagissant très mal à l'ouverture des yeux. Il existe des troubles de la modulation, avec présence de nombreuses bouffées ralenties et d'allures paroxystiques, généralisées bilatérales et symétriques.

Le traitement mis en œuvre immédiatement associe corticothérapie : Prednisolone : solupred 40 mg m J.) polyvitaminothérapie, antibiothérapie et antihistaminiques.

Si les troubles psychiques regressent rapidement, les tracés électroencephalographiques répétées pendant deux semaines restent perturbés, de même que la biologie du liquide céphalo rachidien (130 cellules, 0,84 g d'albumine). La parésie du membre inférieur gauche s'améliore progressivement. Cependant, les troubles sensitifs persistent avec une anesthésie en selle.

Le malade quitte le service le 14 août 1969.

Il est revu en consultation le 25 septembre 1969. Il accuse des céphalées. L'examen met en évidence une parésie de la dorsiflexion du pied droit avec

abolition du réflexe achilléen droit et des réflexes crémastériens. Il existe un signe de Babinski à gauche.

La sensibilité et le tonus musculaire sont normaux.

Il n'existe ni signe cérébelleux, ni atteinte des paires crâniennes.

Au cours d'un nouvel examen, le 20 janvier 1970, le malade se plaint de troubles sphinctériens (difficultés à la miction et à la défécation) et génitaux (impuissance totale).

Le liquide céphalo-rachidien est normalisé. L'électro-encéphalogramme montre encore des graphoéléments d'allure paroxystique, bilatéraux, à prédominance antérieure, mais les anomalies sont moins nombreuses et de moindre durée que sur les enregistrements pratiqués en septembre 1969.

En résumé : Tableau neurologique complexe associant des signes encéphalitiques (troubles psychiques) médullaires (troubles sphinctériens, abolition des réflexes cutanés abdominaux, hypoesthésie à niveau stable), radiculaires (signe de Lasègue bilatéral, parésie flasque du membre inférieur gauche) et méningés (méningite lymphocytaire), réalisant une méningo-encéphalo-radculomyélite. Sequelles motrices, sphinctériennes et génitales.

OBSERVATION N° 2

Monsieur Bad... Pierre, 44 ans, cultivateur, sans antécédents pathologiques notables, est en contact le 28 octobre 1969, avec une vache enragée. (Le diagnostic de rage est confirmé ultérieurement).

Une vaccination antirabique est instituée à partir du 30 octobre 1969, au Centre antirabique de Metz (Dr Arbogast), et M. Bad... Pierre reçoit les quatre injections sous-cutanées sans incident notable.

Le 13 novembre 1969, soit le lendemain de la dernière injection, le malade se plaint de transpiration abondante, de dorsalgies, de paresthésies des membres inférieurs et présente des troubles digestifs (anorexie, nausée, diarrhée) et de rétention d'urines.

Un traitement symptomatique n'apporte pas de régressions des troubles.

Le malade est hospitalisé le 16 novembre 1969.

L'examen d'entrée objective :

- Une paraparésie avec fatigabilité à la marche qui est spasmodique ;
- Les réflexes ostéotendineux sont normaux ;
- Le réflexe cutané plantaire est en flexion à droite, indifférent à gauche ;
- Il existe des paresthésies des extrémités, mais il n'y a pas de signe objectif de trouble de la sensibilité ;
- Une légère atteinte cérébelleuse est traduite par une dysmétrie aux membres inférieurs ;
- Un signe de Romberg ;
- Le tonus musculaire est normal ;
- Les paires crâniennes sont intactes ;

— Le reste de l'examen clinique est normal.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalorachidien contenant 170 cellules (lymphocytes) et une protéinorachie à 0,52 g/l.

Les tracés électro-encéphalographiques sont caractérisés par un rythme de fond peu volté, mal organisé, irrégulier, mais sensiblement symétrique et réagissant à l'ouverture des yeux, associé à une activité mu rolandique et à des fréquences thêta non localisées.

Un traitement associant corticoïdes et antihistaminiques est prescrit.

En quelques jours, les paresthésies disparaissent rapidement, les autres signes sont plus lents à regresser, la marche est plus facile. Le réflexe cutané plantaire gauche reste indifférent.

Le 28 novembre 1969, le liquide céphalo-rachidien contient 12 lymphocytes par millimètre-cube et 0,62 g/l. d'albumine.

Le traitement par corticoïdes est arrêté le 6 janvier 1970, à cause d'une pyrosis.

Le malade se plaint encore d'asthénie.

Un électro-encéphalogramme pratiqué, est caractérisé par un rythme de fond à 10 c/s, moyennement volté, associé à des fréquences thêta, à discrète prédominance gauche et à des rythmes rapides à prédominance antérieure.

La réaction à l'ouverture des yeux est incomplète.

Le malade est revu le 24 mars 1970. Toute symptomatologie, tant objective que subjective a disparu. Toutefois, les tracés électro-encéphalographiques révèlent toujours une activité irrégulière à prédominance rapide, parfois discrètement asymétrique.

En résumé : Méningomyélite régressive, en quelques semaines sans séquelles.

OBSERVATION N° 3

Monsieur Gro... Pierre, 45 ans, agriculteur, est en contact le 21 décembre 1969, avec une vache enragée (le diagnostic de rage est confirmé ultérieurement). La vaccination antirabique est commencée le 23 décembre 1969 et se poursuit jusqu'au 4 janvier 1970, à raison d'une injection quotidienne.

Dès le 1^{er} janvier 1970 (après la dixième injection) se manifeste un état caractérisé par des polyarthralgies au niveau des genoux et du rachis, des dysesthésies au niveau des extrémités, survenant électivement au cours de la nuit, et des algies en ceinture, d'allure radiculaire au niveau de D. 10.

Le 8 janvier 1970, une paralysie faciale gauche d'installation progressive, motive l'hospitalisation à la clinique des maladies infectieuses.

L'examen clinique permet d'objectiver :

- Une paralysie faciale gauche complète, de type périphérique ;
- Il n'y a pas d'autres atteintes des paires crâniennes ;
- L'absence d'autres troubles moteurs ;

- L'intégrité des réflexes ostéo-tendineux et cutanés ;
- La sensibilité tactile est normale, la sensibilité profonde est diminuée au niveau des deux jambes ;
- Le malade se plaint en outre d'insomnie.

Parmi les examens complémentaires, le bilan biologique ne souligne aucune perturbation ; une importante dissociation albumino-cytologique est observée au niveau du liquide céphalo-rachidien (albuminorachie à 3,30 g ; cytologie : 6 lymphocytes).

Les tracés électro-encéphalographiques ne mettent en évidence aucune anomalie.

Un électromyogramme, pratiqué le 14 janvier 1970, soit une semaine après l'apparition de la paralysie faciale, objective « une dénervation totale » des muscles faciaux innervés par le 7^e gauche (orbiculaire des paupières, orbiculaire des lèvres, frontal, zygomatique).

« Il s'agit vraisemblablement d'un bloc de conduction ». (Dr Brichet).

Après l'institution d'un traitement associant corticothérapie et vitaminothérapie du groupe B, on assiste à la regression rapide des troubles sensitifs, subjectifs et objectifs, en quelques jours.

Le 17 janvier 1970, le liquide céphalo-rachidien présente un taux d'albumine de 1,71 g/l. pour 0,4 cellule (lymphocyte) par millimètre cube.

Un enregistrement électromyographique, pratiqué le 27 mars 1970 accuse « un processus d'atrophie neurogène d'évolution aigue (fibrillations plus potentiels lents, dénervation au repos), caractérisé par une dénervation subtotale (tracés simples ou intermédiaires pauvres de potentiel de 25 à 400 millivolts, à fréquence élevée) » au niveau des muscles orbiculaires, des lèvres supérieure et inférieure, zygomatique et orbiculaire des paupières. Il existe des potentiels croissants de réinnervation au niveau de l'orbiculaire des paupières et du zygomatique (polyphasiques à pointe brève de longue durée de 25 à 50 microvolts). La conduction du nerf facial persiste, il n'y a pas de signes de réinnervation aberrante.

Devant l'absence de récupération clinique, une trépanation du canal de Fallope, dans sa troisième portion est pratiquée le 5 mars 1970 (Dr Stricker), par voie rétroauriculaire, libérant largement le nerf jusqu'à son genou.

Le malade n'a pas été revu depuis lors.

En résumé : L'association d'une paralysie faciale périphérique, de dysesthésies des extrémités, d'algies radiculaires, d'une dissociation albumino-cytologique permet de parler de poly-radiculo-névrite. La paralysie faciale a peu regressé.

OBSERVATION N° 4

Monsieur Tou... Victor, 40 ans, éleveur de bétail, est mordu au niveau de l'index droit, par un chat, le 6 mars 1970.

Le diagnostic de rage n'a pas été confirmé ultérieurement.

La vaccination antirabique débute le 13 mars 1970. Au septième jour du traitement, M. Tou... signale l'apparition d'une hyperthermie modérée, mais devant cette réaction banale, aucune modification n'est apportée.

Le dixième jour de la vaccination apparaît un syndrome méningé avec raideur de la nuque et petits troubles de la conscience.

L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle : cellules 2.600 par mm³ (polynucléaires 75 pour 100, lymphocytes 25 pour 100), avec une albumino-rachie à 1,12 g/l.

Sous l'effet de la corticothérapie, le tableau clinique s'amende pour se réaggraver secondairement, de manière subite, le 29 mars 1970.

Le traitement antirabique avait été arrêté le 25 mars 1970, après la douzième injection.

Le malade est admis au service le 30 mars 1970.

L'examen clinique révèle alors :

- Un coma vigile (stade 1), avec hypotonie générale ;
- Une petite parésie faciale gauche de type centrale ;
- Les autres paires crâniennes sont normales ;
- Le réflexe nauséeux est aboli ;
- Les réflexes ostéo-tendineux sont pratiquement normaux ;
- La recherche des réflexes cutanés objective, un signe de Babinski bilatéral et l'abolition des réflexes cutanés abdominaux.

Sur le plan végétatif, on note un discret encombrement bronchique. La tension artérielle est chiffrée à 13/8 cm. Hg.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien apporte les résultats suivants : Cellules : 16 lymphocytes, albuminorachie à 0,66 g/l.

Les tracés électro encéphalographiques sont caractérisés par un rythme de fond mal organisé, associant des fréquences à 6 c/s, et des fréquences delta, souvent groupées en courtes bouffées bilatérales à prédominance antérieure et droite. Il n'y a pas de signe en foyer. La réactivité est médiocre, mais n'est pas abolie. Dans l'ensemble, l'activité électrique est globalement perturbée dans le sens d'un ralentissement diffus.

Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation est à 42/72, la numération formule sanguine objective 12.900 leucocytes dont 80 pour 100 de polynucléaires neutrophiles.

Le traitement associant corticothérapie (méthylprednisolone, 80 mg/ J.) et antibiotiques est poursuivi : l'amélioration de l'état de conscience est appréciable en trois jours, mais le malade reste dans un état d'obnubilation importante, il est euphorique et présente toujours une désorientation temporo-spatiale.

Il existe une discrète parésie au niveau des membres inférieurs, associée à une diminution de la force musculaire du membre supérieur gauche.

L'évolution de l'enregistrement électro encéphalographique paraît satisfaisante. Le rythme de fond est à nouveau accéléré. Il se situe à 7-8 cycles par seconde et reste encore entrecoupé de fréquences delta bilatérales qui

sont beaucoup moins nombreuses que précédemment.

Au niveau du liquide céphalo-rachidien, le retour à la normale des éléments se fait de manière progressive, mais assez lente, en retard sur l'état clinique.

M. Tou... sort le 23 avril 1970.

Il est revenu en consultation le 21 mai 1970.

L'examen clinique est normal, les réflexes demeurent vifs, la paralysie faciale a regressé.

Au niveau du liquide céphalo-rachidien subsiste une discrète albuminorachie à 0,38 g/l. avec 5 cellules par millimètre cube.

Le 4 août 1970, un nouvel examen permet de conclure à une guérison complète.

En résumé : Tableau de méningo-encéphalite avec paralysie faciale transitoire. Evolution favorable.

OBSERVATION N° 5

Monsieur Ebl... Jacques, représentant de commerce, est mordu le 11 avril 1970, par un chien errant, qui sera capturé quelques jours plus tard. (Le diagnostic de rage est confirmé par l'Institut Pasteur).

Après une sérothérapie antitétanique, le traitement antirabique est commencé le 23 avril 1970, à raison d'une injection quotidienne.

A partir de la sixième injection, s'installe un syndrome fébrile, accompagné de céphalées, d'hypersomnie et d'une raideur rachidienne. Le tableau se précise et l'hospitalisation a lieu le 8 mai 1970.

L'examen clinique objective :

- Un syndrome méningé très net, avec raideur méningée importante ;
- Il n'y a pas de signe de localisation neurologique ;
- Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux ;
- Absence de signe de Babinski ;
- Le malade accuse une asthénie importante ;
- L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle une cytologie à 26 cellules par millimètre cube (lymphocytes), alors que le taux d'albumine est de 1.04 g/l.

Un enregistrement électro-encéphalographique, pratiqué se révèle strictement normal, et il n'y aura aucune perturbation sur les tracés suivants.

Parmi le bilan biologique, la vitesse de sédimentation est à 21/43. Il existe une discrète augmentation des alpha - 2 - globulines à l'électrophorèse.

Une corticothérapie (associant prednisolone 80 mg et synacthène 1 mg, est instituée). La régression du syndrome méningé est rapide, mais le 14 mai 1970, on note l'apparition d'une paralysie faciale gauche de type périphérique, accompagnée de radiculalgies intenses.

La paralysie faciale a disparu le 18 mai 1970, mais les radiculalgies persistent. A l'examen, les réflexes ostéo-tendineux demeurent normaux, mais il existe un signe de Lasègue, bilatéral.

Le liquide céphalo-rachidien contient 18 lymphocytes par millimètre cube et la protéinorachie est de 1,32 g.

Alors que les algies radiculaires perdaient de leur intensité, le 22 mai 1970 apparaît une paralysie faciale droite, accompagnée de sciatalgies très pénibles, qui nécessitent un traitement associant corticothérapie par voie générale et corticothérapie par voie intra-rachidienne.

Un examen radiographique du disque L 5 - S 1, objective un pincement discret à gauche.

Le 25 mai 1970, le liquide céphalo-rachidien contient 7 lymphocytes et 1,90 g/l d'albumine, et le 27 mai 1970, il contient 65 lymphocytes, pour un taux de 0,84 g/l d'albumine.

Un nouvel électro-encéphalogramme est normal.

Sous l'effet du traitement par corticoïdes, l'évolution est rapidement favorable. Le 8 juin 1970, l'examen neurologique est normal : la paralysie faciale droite a disparu. Il existe un léger tremblement des extrémités.

Il n'y aura pas d'autre rechute.

En résumé : Tableau de méningo-radiculo-névrite avec syndrome méningé et méningite lymphocytaire, paralysie faciale périphérique à bascule, signe de Lasègue, algies radiculaires.

COMMENTAIRES

1 La fréquence des accidents neurologiques de la vaccination antirabique

La fréquence des accidents de la vaccination est diversement appréciée. Les premiers auteurs mentionnent la seule fréquence des accidents paralytiques.

Dès 1905, Remlinger tente de dresser la statistique mondiale de ces accidents et obtient un chiffre de 40 cas sur 107.712 personnes traitées (1 cas pour 2.692 vaccinés, soit 0,37 pour 100), avec la méthode des moëlles deséchées.

En 1912, Babès à Bucarest relève un taux d'accidents de 1,3 pour 1.000.

En 1912, Simon relate 103 cas sur 211.744 personnes vaccinées (1 cas pour 2.055 personnes traitées, soit 0,48 pour 1.000, méthode des moëlles deséchées).

En 1916, la thèse de Bardon constitue un travail portant sur 113 observations dont 101 détaillées.

Le travail de Pelser paru en 1920 est fondé sur 200 paralysies (0,75 pour 1.000 vaccinations).

Dans leur important chapitre consacré dans leur « Traité de la rage », aux paralysies du traitement, Kraus, Gerlach et Schweinburg relatent 299 cas de paralysie.

La même année, Remlinger relève dans la littérature médicale 328 cas de paralysie pour environ 400.000 cas traités (vaccins différents), soit un taux de 0,8 pour 1.000.

Le premier travail d'ensemble est effectué en 1927, à l'occasion de la Première Conférence de la Rage sous l'égide de la Société des Nations. Il donne pour chaque Institut, l'indication de la ou des méthodes thérapeutiques utilisées, le nombre de personnes mordues, le nombre d'accidents neurologiques observés et les pourcentages de morbidité.

Il met en évidence 329 cas de paralysies pour un nombre de 1.164.264 personnes traitées (soit un taux de 0,28 pour 1.000).

Mac Kendrick dénombre pour les années 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, respectivement 6, 19, 25, 22, 18, 25 cas d'accidents neurologiques, soit un total de 115 cas.

En 1935, Gordon (de Tachkent), dans une enquête consacrée aux complications nerveuses du traitement antirabique, cite 21 accidents pour 4.400 vaccinations, soit un taux de 0,4 pour 100.

En 1938, dans un nouvel article, Remlinger cite 202 accidents survenus entre 1932 et 1937.

Ces chiffres n'ont pas une valeur absolue, car il est bien certain qu'un assez grand nombre de cas, surtout de cas légers, sont passés inaperçus. Le médecin traitant, s'il est consulté, pouvant ne pas les rapporter à leur cause, ou bien négliger d'en informer les Instituts antirabiques.

En 1953, dans une étude de cas survenus entre 1928 et 1951, Appelbaum, Greenberg et Nelson indiquent un taux de morbidité de 1,05 pour 1.000.

Nombre d'accidents neurologiques de la vaccination antirabique et leur fréquence.

Vaccin	Nombre total patients traités	Nombre de complications neurologiques		Taux de morbidité pour cent	Année publication	Auteur
Pasteur	107712	40	1/2693	0,037	1905	Remlinger
	40000	10	1/4000	0,025	1927	Zlatogorofi et Glouzmann
	18502	34	1/544	0,18	1927	Ivonovi
	10843	27	1/401	0,24	1927	Bæcker
	50000	30	1/666	0,06	1927	Ramon C. Aranguen
	514	5	1/102	0,97	1927	Cunningham
			1/2500	0,04	1929	Quast
			1/160	0,60	1958	Uchimura
Högyes	54878	23 (17 décès)	1/2386	0,042	1933	Mc Kendrick
Fermi	3146	0	0	0	1927	Stuart et Krikorian
	1840	0	0	0	1927	Mills
	?	?	1/7040	0,014	1940	Mc Kendrick
	23771	0	0	0	1960-61	Who
Semple	84844	3	1/28281	0,0035	1927	Cunningham
	7252	0	0	0	1927	Karlowski
	13352	0	0	0	1927	Hodgson
	488795	55	1/8887	0,01	1940	Mc Kendrick
	2389	2	1/1194	0,084	1947	Redeurl et Coll
	5500	9	1/600	0,17	1949	Part et Coll
	14119	17	1/831	0,12	1953	Mc Fadzean et Coll
	127	2	1/63	1,58	1960	Greenberg-Childress
	69	10 (EEG)	10/69	14,50	1961	Gibbs et Coll
	15000	4	1/3750	0,09	1963	Kantarzian
	4000	0	0	0	1964	Winkler
Hempt	180000	9	1/20000	0,005	1943	Hempt
	34890	4	1/8723	0,012	1960-61	Who
			1/2500	0,04	1960	Nicolitsch
	960	2	1/500	0,2	1961	Same
	51600	9	1/5733	0,017	1964	Winkler
	71095	14	1/5078	0,02	1966	Winkler
	2000	4	1/500	0,2	1966	Mohr
	690	2	1/345	0,3	1966	Schoop
	24684	12	1/2057	0,049	1968	Kuwert et Coll
Embryon	123	0	0	0	1960	Greenberg-Childress
Canard	22	0	0	0	1961	Gibbs et Coll

Les chiffres obtenus avec la méthode de Högyes figurent ici, pour mémoire. Cette méthode ayant été abandonnée du fait de la gravité des accidents (17 décès sur 23 accidents).

Par comparaison avec le vaccin Semple qui fut particulièrement utilisé dans les pays anglo-saxons, la méthode de Hempt semble préférable. Cela est aussi mis en évidence par les résultats des recherches électroencéphalographiques. Gibbs et Coll. ainsi que Javetz et Coll. rapportent que chez 15 pour 100 des personnes traitées par vaccin Semple, des modifications électroencéphalographiques ont été constatées et interprétées comme pouvant être une encéphalite infraclinique. Timm et Wolter, au cours d'une étude de 50 traitements par vaccin Hempt n'ont observé qu'un seul cas (chez un homme de 25 ans), de modifications nettes de l'électro-encéphalogramme.

Dans notre cas, qui regroupe les résultats des centres antirabiques de Nancy et Metz, les malades de Metz ayant été hospitalisés à Nancy, cinq accidents neurologiques de la vaccination ont été observés. De plus, cinq autres sujets, porteurs de manifestations neurologiques, vaccinés à Metz et ayant refusé l'hospitalisation, furent traités à domicile. Ils ont été inclus dans l'étude statistique. Précisons qu'il semble s'agir de deux méningomyélites, d'une méningo-radiculo-névrite, d'une poly-radiculo-névrite (avec dissociation albumino-cytologique) et d'une paralysie faciale isolée.

Nous avons regroupés ces différents chiffres en un tableau. Il nous a semblé intéressant de dissocier les deux types de vaccination en raison de leurs techniques différentes.

	Nombre total			Accidents neurologiques		Pourcentage global
	Metz	Nancy	Total	Obs. pers.	Obs. com.	
Vacc. préventives	174	123	297	1	3	1,34
Vacc. curatives	489	163	652	4	2	0,93
TOTAL	949			10		1,05

Le chiffre total de dix complications survenues sur un nombre de 949 vaccinations, soit un pourcentage de 1,05 pour 100, est très élevé, bien supérieur à ceux qui sont habituellement cités (0,2 pour 100 à 0,6 pour 100), mais néanmoins égal à celui d'Appelbaum, Greenwood et Nelson.

Remarquons, en outre que sur les 697 sujets vaccinés, avec le vaccin lyophilisé de l'Institut Pasteur, employé depuis le 1^{er} juillet 1969, le taux d'accidents neurologiques correspondant à ce vaccin est de 1,43 pour 100. Ce même vaccin utilisé depuis 1968 à l'Institut Pasteur de Paris n'a provoqué aucun accident neurologique.

Avant juillet 1968, la vaccination faisait appel au vaccin Fermi, obtenu à partir d'une émulsion de cerveau de jeune mouton, inoculé par la souche Louis Pasteur et inactivé par le phénol. Avec l'emploi de ce vaccin, chez 252 sujets, aucun accident neurologique n'a été observé. Cependant, étant donné

le nombre réduit d'accidents, il serait hâtif de conclure quant à la valeur respective de ces vaccins.

Enfin, il existe une différence importante d'incidence entre des complications consécutives au traitement (0,92 %) et des complications après vaccination préventive (1,37 %), ces dernières étant effectuées par voie intradermique. Une telle différence d'incidence n'est signalée à notre connaissance par aucun auteur.

2 Les facteurs étiologiques

a) L'âge du sujet

Au cours d'une de ses études à propos d'une série de 149 cas, Remlinger mentionne la répartition suivante :

0- 5 ans	0 cas
6-10 ans	2 cas
11-20 ans	25 cas
21-30 ans	34 cas
31-40 ans	44 cas
41-50 ans	26 cas
51-60 ans	13 cas
61-70 ans	5 cas
70 et au-delà	0 cas

149 cas

Otani relève parmi 9.040 vaccinations pratiquées de 1947 à 1957, les chiffres suivants :

Age	Nombre de personnes vaccinées	Nombre de patients	
		Forme spinale	Forme cérébrale
1 - 10	2694	0	0
11 - 20	2018	6	5
21 - 30	1453	8	7
31 - 40	1069	8	6
41 - 50	935	7	1
51 - 60	523	1	3
61 - 70	305	1	1
71 - 80	43	0	0
Total	9040	31	23

L'étude de ces tableaux montre que les enfants paient un très faible tribut, présentant infiniment moins de troubles neurologiques que les adolescents ou les adultes.

« Au Caire, sur 15.477 personnes traitées, 6.400 étaient des enfants de moins de 10 ans, et aucun n'a jamais présenté de symptômes de paralysies », observe Mofteh Bey.

Mc Fadzean et Choa rapportent, dans leur travail portant sur 14.119 vaccinations parmi lesquelles 44 % ont été pratiquées chez des adultes, qu'ils ont observé 17 cas de troubles neurologiques. Deux malades seulement avaient moins de 20 ans.

La même année, parmi les 46 cas rapportés par Appelbaum et Coll., la moitié intéresse des enfants de 3 à 14 ans.

Ce fait se retrouve aussi lors de la vaccination jennérienne. En effet, Van Bouwdijk-Bastiansee signale que sur les 337.884 enfants de 2 à 11 ans vaccinés aux Pays-Bas, entre 1927 et 1937, il y eut 16 cas d'encéphalite avec 35 décès. Dans la même période, sont vaccinés 142.667 enfants de moins de 2 ans et parmi eux, on observe que 9 cas d'encéphalite, sans aucun décès. Cet auteur conclut à une résistance particulière de l'enfant.

Enfin, si le vieillard semble épargné par les accidents neurologiques, c'est très probablement qu'il est moins exposé aux morsures animales que l'adulte.

Parmi les cas relatés dans cette étude, nous trouvons un homme de 30 ans et quatre hommes âgés respectivement de 45, 44, 40 et 44 ans, ce qui correspond tout à fait à l'étude de Remlinger.

32 enfants et 2 nourrissons ont été vaccinés au centre antirabique de Nancy. Aucun n'a présenté d'accidents neurologiques lors de cette vaccination.

b) Le sexe

Sur les 101 observations relevées dans la thèse de Bardon, il y a 73 hommes et 14 femmes. Quatorze fois, le sexe n'est pas indiqué. Là encore, il faut tenir compte de ce que les hommes sont bien plus souvent que les femmes exposés aux morsures d'animaux.

Lubinski et Prausnitz attribuent la plus forte fréquence des accidents neurologiques de la vaccination antirabique chez l'homme à une fragilité supérieure du névraxe chez l'homme, comme le prouve, selon eux, la plus grande fréquence du tabès et de la paralysie générale chez l'homme.

Parmi les 46 cas de complications neurologiques traités par Appelbaum et Coll, il y a 36 personnes de sexe mâle.

Haruhara mentionne le sexe de 40 personnes ayant présenté une encéphalite post-vaccino-rabique.

Age	Nombre de patients	Hommes	Femmes
0 - 10	0	0	0
11 - 15	4	2 (1*)	2 (1*)
16 - 20	5	3	2
21 - 30	14	11 (1*)	3
31 - 40	7	4 (1*)	3
41 - 50	6	4 (2*)	2
51 - 60	3	2	1
61 - 70	1	1 (1*)	0
70.....	0	0	0
	40	27	13

* personnes décédées.

La majorité des auteurs constate que le sexe masculin est atteint de préférence.

c) La profession

De longue date, les auteurs ont signalé que les intellectuels payaient un plus lourd tribut aux accidents neurologiques, que les sujets exerçant des professions manuelles. Ce fait paraît a priori paradoxal et n'a pas reçu d'explication.

Actuellement, il est indéniable que ce sont les professions agricoles ou para-agricoles (vétérinaires, inséminateurs), qui risquent le plus une morsure animale. En outre, certaines personnes se soumettent à la vaccination antirabique préventive pour cette raison.

Nos cinq observations se rapportent à des hommes dont deux sont agriculteurs, un éleveur de bétail, un inséminateur, qui a subi la vaccination préventive. Un seul a une profession sans relation avec la vie agricole (représentant de commerce).

3 Le délai d'apparition des troubles neurologiques

Certains auteurs ont étudié la durée d'incubation des paralysies par rapport à la date de morsure. Ainsi, Remlinger concluait que l'incubation des paralysies est nettement plus courte que celle de la rage : les paralysies débutant dans la majorité des cas du onzième au treizième jour après la morsure.

Notons que cette incubation est très différente de celle de la rage, qui est voisine de 40 jours.

Si on compte les jours d'incubation des paralysies par rapport au début du traitement, on constate tout d'abord qu'environ les deux tiers des malades

contractent leur accident neurologique pendant la cure, et un tiers seulement après celle-ci. De 99 paralysies relevées par Bardou, 81 sont apparues pendant le traitement et 19 après lui.

Dans un rapport établi pour la Première Conférence Internationale de la Rage, de 271 cas rassemblés, 197 complications apparaissent au cours du traitement et 74 après lui. Ces cas se sont manifestés de la façon suivante :

	Cas
Premier au cinquième jour du traitement	0
Sixième au dixième jour du traitement	23
Onzième au quinzième jour du traitement	105
Seizième au vingtième jour du traitement	55
Vingt-et-unième au vingt-cinquième jour du traitement	14
	197

Alors que dans la même étude, les cas apparus, après la fin du traitement se décomposent ainsi:

	Cas
Premier au cinquième jour après la fin du traitement	28
Sixième au dixième	21
Onzième au quinzième	9
Seizième au vingtième	8
Vingt et unième au trentième	3
Trente et unième au quarantième	2
quarante et unième au cinquantième	1
Le soixante deuxième jour	1
Le soixante neuvième jour	1
	74

Dans cette statistique, aucun cas ne se produit dans les cinq premiers jours, il est fait mention d'un cas apparu le sixième jour. Encore, les accidents apparus du sixième au dixième jours, sont-ils rares.

De nombreux auteurs rapportent n'avoir jamais observé d'accidents avant le septième jour. Mais en 1897, Gros, d'Alger, rapporte l'observation d'un malade atteint, le cinquième jour, des premiers troubles d'installation d'une paraplégie.

Tumskaya (1931) note que 25 pour cent des accidents neurologiques débutent au cours des dix premiers jours, 62 pour cent, au cours de la semaine qui suit la quatorzième injection et 13 pour cent, plus tardivement.

Seule une statistique de Ramon C. Aranguren de Buenos-Aires, infirme cette notion.

Le risque d'accidents neurologiques augmente avec le nombre d'injections. Appelbaum et Coll. ont constaté que les réactions secondaires sont cinq fois plus fréquentes chez des personnes qui avait reçu 1 injection que chez celles dont le traitement comportait 7 ou moins de 7 injections.

Shiraki et Otani ont étudié ce délai d'apparition. Ils remarquent qu'au Ja-

pon, les troubles encéphalitiques apparaissent plus tard que les atteintes médullaires. Aucun auteur occidental ne signale un tel fait.

Date d'apparition	Cas observés au Japon			Cas observ. en Europe et U.S.A.		
	F. spinale	F. cérébr.	Total	F. spinale	cérébr.	Total
1 - 10	15	0	15	20	0	20
11 - 20	46	0	46	111	0	111
21 - 30	15	12	26	31	0	31
31 - 40	2	23	25	6	0	6
41 - 50	0	12	12	0	0	0
51 - 60	0	7	7	0	0	0
61 - 70	0	5	5	0	0	0
71 - 80	0	1	1	0	0	0
81 - 90	0	3	3	0	0	0
91 - 100	0	0	0	0	0	0
101 - 110	0	0	0	0	0	0
111 - 120	0	1	1	0	0	0
Total	78	63	141	168	0	168

Parmi les malades dont l'observation est relatée dans ce travail, les délais d'apparition des complications neurologiques sont les suivants :

- après vaccination antirabique préventive :
4 jours après la deuxième injection, (obs. n° 2), soit au 11^e jour ;
- après traitement antirabique :
après la 10^e injection (obs. n° 1 et 3) ;
après la 6^e injection (obs. n° 4) ;
1 jour après la 14^e injection (obs. n° 5).

Ces constatations corroborent les statistiques publiées. Les complications neurologiques observées sont relativement précoces. Dans tous les cas, les délais d'apparition sont inférieurs à la période d'incubation de la rage.

4 Les formes cliniques

De nombreuses classifications des troubles neurologiques ont été proposées par les auteurs ; c'est ainsi que Bardon distingue :

- Une paralysie ascendante du type Landry ;
- L'atteinte paraplégique ;
- Des formes névralgiques ;
- Des paralysies multiples.

Pour Remlinger (1927), la symptomatologie revêt des aspects aussi différents que :

- La paralysie de type Landry ;
- La myélite dorso-lombaire ;

— Les formes névritiques.

En 1937, ce même auteur distingue :

- La myélite dorso-lombaire ;
- La paralysie ascendante aigue de Landry ;
- La polyradiculo-névrite ;
- La méningo-encéphalomyélite .

Appelbaum et Coll., 1953, distinguent :

- Les manifestations de type encéphalitique ;
- Celles de type dorso-lombaire ;
- Celles de types névritiques.

Miller et Stanton, 1954, décrivent :

- Le type de mono-névrite ;
- Le syndrome de polyradiculo-névrite de Guillain-Barré ;
- La paralysie ascendante de type Landry ;
- La méningo-encéphalo-myélite.

Mac Fadzean, 1952, décrit :

- La névrite simple ;
- La myélite dorso-lombaire ;
- La paralysie de type Landry ;
- Le syndrome de Gordon : méningo-encéphalomyélite ;
- La méningo-encéphalite sans paralysie (très rarement observée).

Les auteurs japonais, notamment Shiraki et Otani, 1958, retiennent :

- Les formes spinales de l'encéphalomyélite ;
- Les formes cérébrales.

Nous pensons que la classification suivante englobe les différents types cliniques :

- Les formes périphériques :
 - les mononévrites ;
 - les polyradiculo-névrites avec dissociation albumino-cytologique ;
 - les méningo-poly-radiculonévrites.
- Les formes centrales :
 - la myélite dorso-lombaire et le syndrome de Landry ;
 - l'encéphalite.
- Les formes mixtes.

Les accidents neurologiques du traitement antirabique peuvent se manifester sous de nombreux aspects. Cependant, à l'exception de Sabarthez, les premiers auteurs décrivent exclusivement, des troubles neuromyopathiques revêtant l'aspect d'une paraplégie. Les formes encéphalitiques ne sont pas signalées. Elles sont rapportées à une hystérie rabiforme ou une pseudo-rage hystérique ou même à une rage imaginaire, termes employés par Peter et Lutaud (1887), à l'égard des personnes vaccinées avec succès par Pasteur et ses collaborateurs.

En 1927, parmi les 243 observations discutées à la Première Conférence Internationale de la Rage, les symptômes rencontrés sont les suivants :

— Paraplégie grave « avec troubles des réservoirs »	68 cas
— Paralyse ascendante aiguë (type Landry)	39 »
— Parésie des membres inférieurs avec rétention d'urine ..	33 »
— Parésie des membres inférieurs « sans atteinte des réservoirs »	21 »
— Paralyse unilatérale du nerf facial	31 »
— Paralyse du nerf facial sans précision de l'uni ou de la bilatéralité	22 »
— Paralyse bilatérale du nerf facial	5 »
— Paralyse du facial et du moteur oculaire commun	4 »
— Parésie des membres inférieurs et paralyse faciale	3 »
— Simple parésie vésicale	9 »
— Parésie faciale et rétention d'urine	2 »
— Monoplégie brachiale	1 »
— Paralyse du pneumo-gastrique	1 »
— Paralyse du moteur oculaire commun	1 »
— Paralyse des extenseurs	1 »
— Paralyse descendante (?)	1 »
— Hémiplégie (?)	1 »

243

Ultérieurement, les différentes formes cliniques citées précédemment sont individualisées.

A) Les prodromes

— La fièvre apparaît très souvent dans les jours ou plus rarement dans les heures précédant une complication neurologique. Otani signale qu'elle se caractérise par de grandes oscillations, avec élévation thermique importante, lors de la survenue de formes médullaires alors que les formes encéphalitiques sont précédées d'une fièvre à petites oscillations.

— Les céphalées se rencontrent assez souvent, elles précèdent de peu l'apparition des signes neurologiques.

— Les polyarthralgies et lombalgies sont plus rares.

— Les fibrillations musculaires peuvent annoncer une myélite ; une asthénie intense, des vertiges et un hoccoquet sont des signes précurseurs d'encéphalite. (Otani).

B) Les formes cliniques

1 Les formes périphériques

LES MONONEVRITES

De nombreuses formes d'atteinte isolée d'un nerf périphérique ont été décrites. Il semble que, en Europe et en Amérique, le nerf facial jouisse parmi les nerfs périphériques d'une sensibilité toute particulière. De nombreux auteurs signalent des paralysies isolées de ce nerf.

Au Japon, le nerf optique semble fréquemment intéressé (Shidehara, Takatsuji, Takayasu, Orii, Masuda, Kobayashi, Higma), alors que les formes péri-

périques des accidents post-vaccino-rabiques sont exceptionnelles dans ce pays.

Parmi les autres nerfs fréquemment atteints, mentionnons au membre supérieur, le nerf radial et le nerf cubital, au membre inférieur, le nerf sciatique poplitée externe. Parmi les autres paires crâniennes, citons le nerf moteur oculaire commun, le nerf moteur oculaire externe, le nerf glosso-pharyngien, le nerf pneumogastrique et le nerf grand hypoglosse.

Les manifestations observées peuvent être, soit motrices (parésie ou paralysie), soit sensitives (paresthésies, névralgies), soit sensorielles.

Ces accidents dont l'évolution est bénigne, se manifestent le plus souvent, après la fin du traitement, quelquefois même après un temps assez long (plusieurs semaines), après que celui-ci soit terminé. Ils guérissent presque toujours très vite. On a cité, à titre exceptionnel leur persistance pendant quelques mois ou même davantage. En raison de la diversité de leurs localisations, ces paralysies névritiques échappent à une description d'ensemble.

Nous n'en avons pas observé.

LES POLYRADICULONEVRITES

Passouant et Kreisberger rapportent, en 1946, une observation très intéressante de « polyradiculonévrite ». Leur malade présente un syndrome périphérique très pur associant une diplégie faciale, des algies cervico-brachiales droites, une sciatique bilatérale. Aucun signe d'atteinte centrale n'est noté. Les auteurs soulignent l'importance des phénomènes douloureux au début de l'évolution. Il n'y a pas eu d'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Antérieurement des formes moins complètes avaient été décrites, intéressant surtout les nerfs crâniens (Darkschevitch, Sabarthez, Marinesco, Remlinger), l'atteinte des nerfs rachidiens étant plus rare.

Lorsqu'existe à l'analyse du liquide céphalo-rachidien, une dissociation albumino-cytologique, on parle de syndrome de Guillain-Barré-Strohl. Cette appellation est en fait très discutable dans le cadre des complications de la vaccination antirabique. Pour les auteurs de langue française, le syndrome de Guillain-Barré a la signification d'une entité autonome, dont l'étiologie est inconnue, au moins provisoirement.

Les auteurs anglo-saxons ont une attitude plus nuancée : la polyradiculonévrite aiguë curable avec dissociation albumino-cytologique n'est pour eux qu'un des aspects d'une série de tableaux anatomo-cliniques, où l'atteinte polyradiculonévritique peut être pure ou accompagnée d'une dissociation albumino-cytologique, peut s'associer ou non à une réaction inflammatoire méningée, à une participation du système nerveux central (Cambier et Schott, 1966).

Nous pensons quant à nous, qu'il vaut mieux parler de polyradiculonévrites ou de méningo-polyradiculo-névrite. Les différences entre ces deux formes étant faites par l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

Polyradiculonévrites avec dissociation albuminocytologiques

Au syndrome clinique est associé un syndrome biologique : le liquide céphalo rachidien contient moins de 6 cellules par millimètre cube et un taux d'albumine augmenté, généralement supérieurs à 1 g/litre.

La première description d'un tel syndrome post-vaccino-rabique est dûe à Marinesco et Draganesco en 1934.

Ultérieurement, d'autres observations sont rapportées, notamment par Kœnigsfeld (1945), Mc Intyre et Krouse (1949), d'Ingianni et Fontenelle (1949), Rainero en 1960.

Notre malade (obs. n° 3) présentait une polyradiculonévrite se caractérisant par :

- Une paralysie faciale périphérique, des algies radiculaires, une diminution de la sensibilité profonde aux membres inférieurs;
- Un liquide céphalo rachidien contenant 6 lymphocytes par millimètre cube et 3,30 g. d'albumine.

LES MENINGO-POLYRADICULO-NEVRITES

A un tableau de poly-radiculo-névrites est associé un syndrome biologique de méningite, le liquide céphalo rachidien contenant plus de 6 éléments par millimètre cube.

Le syndrome méningé est caractéristique avec raideur de nuque, signes de Brudzinski et de Kernig.

Laplane et Coll. en 1960, rapportent l'observation d'un jeune enfant dont le traitement a été interrompu au 9^e jour et qui, trois jours après, présente des céphalées et des lombalgies, puis apparaissent des paresthésies des quatre membres, à type de fourmillements et des douleurs, ainsi que « des secousses musculaires ». Le syndrome méningé est net. La quadriplégie installée est flasque et hypotonique, les muscles du tronc sont paralysés. Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont faibles ou abolis, ceux des membres supérieurs sont normaux. Cet enfant présente un signe de Babinski à gauche, un signe du triple retrait. La sensibilité superficielle est conservée, alors que la sensibilité profonde est perturbée (position des membres). Il y a une rétention urinaire complète. La conscience est normale, il n'y a pas de paralysies des nerfs crâniens.

La régression de ce syndrome est progressive en plusieurs semaines.

Le liquide céphalo-rachidien contenait une hypercytose à 26 éléments et 1,10 g d'albumine.

Notre malade (obs. n° 5) a présenté un tableau de méningo-polyradiculo-névrite, avec paralysies faciales périphériques à bascule, radiculalgies intenses, méningite lymphocytaire à l'analyse du liquide céphalo-rachidien.

2 Les formes centrales (formes spinales et cérébrales)

Avant d'aborder la description de chaque type d'atteinte cérébrale, préci-

sons quelques caractères généraux qui leur sont communs.

Parmi ceux-ci, l'allure infectieuse du processus morbide ne manque presque jamais ; elle se traduit par une hyperthermie à 39 — 40° C., dont l'apparition peut être brutale. Elle annonce la complication nerveuse. La période fébrile est rarement longue, écourtée par le traitement. La courbe thermique n'a pas de caractère particulier.

LA MYELITE DORSO-LOMBAIRE

Cette complication débute souvent après une fièvre oscillante, associée à une courbature lombaire. La fièvre disparaît rapidement. Le malade accuse des difficultés lors de la marche. La parésie se transforme rapidement en paralysie flasque ou spasmodique, respectant parfois certains groupes musculaires (les mouvements des orteils sont souvent conservés), avec une extension partielle fréquente aux membres supérieurs.

Parallèlement à cette atteinte motrice, le malade accuse des paresthésies à type d'engourdissement, de fourmillements et des névralgies des membres inférieurs. Il existe une diminution importante, voire une abolition complète de la sensibilité tactile et thermo-algésique. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent vifs. Le signe de Babinski est fréquemment retrouvé. La rétention urinaire et la constipation sont fréquentes, l'incontinence rare.

Au niveau du thorax, le malade signale parfois des douleurs en ceinture, alors que des radiculalgies, des paresthésies avec diminution de la force musculaire, peuvent être signalées aux membres supérieurs.

Après quelques jours d'évolution, le malade esquisse quelques mouvements des membres inférieurs, les sphincters retrouvent progressivement leur tonicité, cependant que la vaccination a été arrêtée ou poursuivie. La guérison se complète en quelques semaines, malgré un certain degré de faiblesse des membres inférieurs.

Exceptionnellement, cette forme aiguë passe à la chronicité ; la guérison devenant effective en plusieurs mois. De nombreux auteurs ont signalé des atteintes moins complètes de la moëlle dorso-lombaire, l'examen clinique objectivant une parésie des membres inférieurs, les réflexes ostéo-tendineux étant normaux ou exagérés, le réflexe cutané plantaire se faisant en flexion. La rétention urinaire et la constipation sont dans cette forme légère, néanmoins fréquemment observées. Classiquement, ces atteintes médullaires légères se produisent avec prédilection lors des derniers jours du traitement antirabique ou après celui-ci.

C'est ce que nous avons pu observer chez notre malade (Obs. n° 2), dont l'évolution de la maladie fut rapidement favorable.

La myélite dorso-lombaire peut se compliquer du syndrome de Landry. Il apparaît au 7^e au dernier jour du traitement, de manière brutale. Le malade accuse des céphalées, une rachialgie lombaire très intense, il présente des vomissements et une hyperthermie importante. L'insomnie est complète.

Après quelques heures, un tableau de paraparésie est manifeste. Si les douleurs s'estompent, en revanche la parésie devient paralysie, associée à une

rétenction urinaire. En outre, le malade accuse au niveau du thorax et du cou des douleurs intenses, de même allure que celles ressenties quelques heures auparavant dans la région lombaire, traduisant une atteinte de la moëlle cervicale : le malade se plaint de palpitations, il présente un encombrement bronchique important. Cet état s'aggrave par l'apparition de douleurs au niveau de la face, alors que le tronc et les membres sont paralysés.

Otani signale des troubles de la conscience avec léthargie ou somnolence dans 4 cas sur 22 observations.

Le malade conserve souvent toute sa lucidité, il constate parfaitement la progression ascendante des troubles. En quelques jours, ce tableau se complète par une paralysie des muscles du cou, de la face et une atteinte des nerfs crâniens, associée à des troubles bulbaires variés : occlusion de la bouche et des yeux, l'émission de sons articulés est impossible, la déglutition donne lieu à de fréquentes fausses routes. Enfin, des syncopes, des phases de tachycardie et de dyspnée sont à redouter.

Après cette période, si les troubles bulbaires n'amènent pas un dénouement fatal (30 pour 100 des cas), une stagnation des symptômes précède leur régression en ordre inverse de celui suivi par leur apparition, les membres supérieurs récupérant les premiers, avant les membres inférieurs. La guérison avec « *restitutio ad integrum* », peut être complète en quelques semaines ou même quelques jours.

LA MENINGO-ENCEPHALITE

Il n'existe à notre connaissance que quelques observations de méningo-encéphalite pure. Le malade de la première observation que nous rapportons a présenté une paralysie des muscles intercostaux, mais de nombreux auteurs classent cet accident parmi les méningo-encéphalites pures.

L'observation 2 du travail de Latimer, Webster et Gurdjran, en 1951, concerne un homme qui, à la suite de chaque injection de vaccin, accuse une réaction générale et locale de plus en plus intense, motivant une suspension du traitement. Dès la reprise de celui-ci, il présente un tableau clinique fait de cervicalgies, de paresthésies, de vomissements accompagnés de sueurs et d'hyperthermie. Il présente un coma et décède deux jours plus tard de troubles respiratoires associés à une paralysie des intercostaux. Il faut noter que, étant enfant, ce malade avait reçu dix injections de vaccin antirabique.

L'observation 1 de Mac Fadzean (1952), concerne un enfant de 8 ans, qui après la huitième injection présente des céphalées, vomissements et hyperthermie. Le lendemain, il est dans un état semi-comateux, présente une incontinence urinaire et des convulsions. Le syndrome biologique de méningite est net. Le tableau clinique se complète avec des sudations profuses, de la polydipsie, des mouvements anormaux des lèvres, une respiration irrégulière, une altération du réflexe photomoteur, puis son comportement change ; il est agité et colérique par périodes, très irritable, et présente des phases de sommeil profond. A ces phases, succèdent des périodes de soif intense, de polydipsie ou, d'autres fois, de boulimie. Après deux mois d'évolution, le liquide

céphalo-rachidien s'est normalisé, il subsiste des troubles caractérisés par une salivation importante, des bouffées de rougeur et les pupilles sont dilatées.

L'observation 2 de Mac Fadzean et Choa est celle d'un jeune enfant qui présente une nuque raide, fièvre et céphalées lors de la dernière injection. Puis, en quelques jours, s'installe une somnolence continue puis par crises. Le poids de l'enfant augmente rapidement, cependant que son aspect se féminise. Il persiste une narcolepsie.

En 1958, Tseitlin publie un cas où l'évolution des troubles psychiques est nette, le malade présente successivement :

— Une phase oniroïde avec délire, puis des hallucinations et un état paranoïde, puis une période de « frayeur » et enfin la régression de ces signes, avec persistance d'une asthénie passagère.

LES MENINGO-ENCEPHALITES AVEC PARALYSIES

La distinction avec la forme précédente est bien minime.

En 1938, Sarrouy décrit chez un enfant de 10 ans un syndrome à forme d'agitation et de transformation du comportement, associé à une paralysie du VI.

D'autres cas furent observés par Horack, Koenigsefeld, le département d'Hygiène du Massachusetts, Pickar et Kramer en 1949.

En 1953, Van Bogaert publie l'observation d'une malade qui dix jours après la dernière injection présente une encéphalite d'installation sournoise, avec ataxie, troubles de la sensibilité du visage et des membres, troubles du sommeil et une ptose palpébrale avec syndrome de Claude Bernard-Horner, unilatéral. La fièvre disparaît en une semaine, les troubles neurologiques régressent en deux mois, mais avec une persistance quatre mois après, de signes cérébelleux nets et quelques modifications des nerfs crâniens.

Le délai d'apparition varie d'un cas à l'autre. Au Japon, cette complication apparaît cinq à huit semaines après la première injection (Haruhara).

La période des prodromes dure de deux à dix jours, avec des symptômes tels qu'une asthénie intense, des céphalées, une anorexie et une hyperthermie légère. Quelques patients présentent des symptômes neuro-psychiques, tels une polyphagie et une diminution de l'acuité visuelle.

La phase aigue peut durer quelques jours ou quelques semaines. Les troubles psychiques sont très divers :

Parmi 47 cas, Otani retrouve :

Symptômes	Nombre de cas
Troubles de conscience	24
Syndrome de Korsakow	20
Irritabilité	18
Euphorie	12
Illusions hallucinations	5
Troubles de type catatonique	2
Crises d'épilepsie	1

Haruhara signale qu'il a observé chez 32 malades :

Symptômes psychiques	Nb. cas	Symptômes neurologiques	Nb. cas
Troubles de conscience	31	Troubles acuité visuelle	18
Syndrome de Korsakow	29	Troubles moteurs	16
Euphorie	11	Réflexes anormaux	12
Hallucinations	7	Douleurs à la pression	11
Anxiété, agitation	6	Troubles de la sensibilité	10
Irritabilité	5	Troubles recto-vésicaux	10
Troubles catatoniques	3	Paresthésies	7
Symptômes focalisés	3	Paralysie faciale	4
Troubles de la pensée	2	Crises focales	3
Déjà vu	1	Grand mal	1
Moria	1		
Crises de Narcolepsie	1		
Coprolalie	1		

Des troubles de la conscience à type de léthargie ou de somnolence, un syndrome de Korsakow sont fréquents. Quelques malades se montrent irritables et anxieux, d'autres euphoriques. Des hallucinations, une aphasie ou d'autres symptômes cérébraux peuvent être observés : ainsi des crises de Bravais-Jackson ou des convulsions.

Le syndrome méningé est net, avec raideur de nuque et signes de Brudzinski et de Kernig.

La phase aiguë est aussi caractérisée par des troubles moteurs, tels hémiparésie, paraprésie, paraplégie flasque avec aréflexie, hémiplégie (Shiraki) ou quadriplégie. Le signe de Babinski est presque constant. Une paralysie faciale y est fréquemment associée et parfois une dysphagie. Signalons l'atteinte des fonctions rectale et vésicale.

De nombreux auteurs signalent des modifications des réflexes à type d'hyper-réflexie ou aréflexie quelquefois mais souvent d'hyper-réflexie.

Les troubles visuels sont fréquents avec atteinte de la vision des couleurs, vision trouble, diplopie, et réduction du champ visuel.

Les troubles sensitifs comprennent des troubles de la sensibilité d'un hémicorp, parfois une hyper-esthésie générale, des paresthésies distales.

Enfin, l'atteinte du cervelet est traduite par des vertiges, une ataxie, des tremblements.

Signalons les articles de Kosanovic, 1961, Finger, Klemme et Srivasta (3 cas d'encéphalite post-vaccino-rabique sur 409 cas d'encéphalite chez l'enfant).

Nous avons observé une méningo-encéphalite (obs. n° 4), caractérisée par une évolution des signes neurologiques en deux temps (amélioration passagère, passagère, puis réaggravation) et paralysie faciale transitoire.

A côté de ces formes dont la topographie paraît bien limitée (nerfs périphériques, moëlle épinière, encéphale), il existe de nombreux cas pour lesquels, cette limitation n'est pas aussi évidente. Il s'agit alors, de formes mixtes, où l'atteinte neurologique intéresse deux ou plusieurs étages du névraxe. D'ailleurs, même dans les formes à topographie univoque, des signes traduisant une autre localisation sont souvent retrouvés. Ainsi par exemple, dans l'observation de Laplane et Coll, résumée ci-dessus, à côté du tableau de polyradiculo-névrite, l'examen objective la présence d'un signe de Babinski.

Parmi ces formes mixtes la plus fréquente est l'encéphalomyélite.

LES MENINGO-ENCEPHALOMYELITES

Elles sont décrites pour la première fois, en 1935, par Gordon et Tachkent), dont elles portent le nom. Les méningo-encéphalomyélites sont grevées d'une lourde mortalité.

L'observation 1 de Latimer et Coll. décrit le cas d'un jeune homme qui, au huitième jour de la vaccination, accuse des ophthalmies et une hyperthermie suivies d'une rétention d'urine. Après quelques jours, le patient se plaint de paresthésies des membres inférieurs, puis un état léthargique est enregistré. L'examen clinique met en évidence une inégalité pupillaire, ainsi qu'une faiblesse musculaire atteignant les muscles des membres supérieurs. Le liquide céphalo rachidien contient 629 hématies et 1.181 leucocytes par millimètre cube.

Dès le deuxième jour du traitement (pénicilline et sulfadiazine), est enregistrée une régression assez rapide des parésies et paralysies avec persistance d'un signe de Babinski : régression plus lente en ce qui concerne les troubles sphinctériens.

Après quelques mois, persiste une certaine faiblesse du membre inférieur gauche avec hyper réflexe ostéotendineux et signe de Babinski bilatéral.

Le malade de notre observation numéro 1 a présenté un syndrome analogue. L'évolution a été favorable, mais grevée de séquelles motrices, sphinctériennes et génitales importantes.

Appelbaum et Coll. et les auteurs japonais, Shiraki, Otani et Haruhara ont bien étudié ces troubles cérébraux.

5 Les examens paracliniques

A) Le liquide céphalo rachidien

L'étude des perturbations du liquide céphalorachidien, lors des accidents neurologiques de la vaccination antirabique n'a jamais fait l'objet d'une étude d'ensemble. Son étude est par ailleurs, très succincte.

Citons toutefois, les publications d'Appelbaum et Coll. ; Rohmer et Coll.

Dans les formes névritiques on ne décèle aucune modification du liquide céphalo rachidien.

Au cours de l'évolution des poly-radiculo-névrites, il est possible de mettre en évidence dans le liquide céphalo rachidien, une dissociation albumino-cytologique.

Dans les formes centrales, le liquide est toujours clair. Selon Appelbaum, il est fréquemment hypotendu.

L'examen biologique révèle souvent, une méningite lymphocytaire ou une méningite à éléments mixtes polynucléaires et lymphocytes.

Dans une série de 44 accidents post-vaccino-rabiques, sur 33 examens du liquide céphalo-rachidien pratiqués, Appelbaum cite le cas d'un malade présentant 1.260 éléments cellulaires par millimètre cube.

Dans la majorité des cas, il y a une nette prédominance de lymphocytes. Les polynucléaires sont plus nombreux dans deux cas.

Haruhara dans une étude sur 24 cas, observe :

— 0 à 10 cellules par mm ³	6 cas
— 11 à 20 cellules par mm ³	5 cas
— 21 à 50 cellules par mm ³	6 cas
— 51 à 482 cellules par mm ³	7 cas

avec une nette prédominance de lymphocytes.

Quelques auteurs dont Haruhara signalent une augmentation modérée du taux de protéino-rachie (0,40 à 1 g./l.).

Nouailhat et Rohmer remarquent que cette augmentation se situe essentiellement, au niveau des gamma-globulines (20 p. cent). Elle serait consécutive à la lyse du parenchyme cérébral. Nous n'avons pas effectué cet examen.

Enfin, la glycorachie est normale ou légèrement élevée.

Le tableau suivant résume l'évolution des perturbations du liquide céphalo rachidien dans nos cinq observations. L'examen de ce liquide a été effectué à plusieurs reprises : quatre malades ont présenté un syndrome méningé clinique avec méningite lymphocytaire dans deux cas (obs. n° 2 et 5), et mixtes dans 2 cas (obs. n° 1 : 50 cellules surtout polynucléaires et obs. n° 4 : 2.600 cellules dont 75 % polynucléaires).

Notre cinquième malade (obs. n° 3) présente une polyradiculo-névrite avec

dissociation albumino-cytologique.

Le chiffre de 2.600 éléments par millimètre cube est bien plus élevé que ceux que signalent les auteurs.

Obs. n°	1er Jour		15 ^e Jour		30 ^e Jour	
	Cell/mm ³	Protéines g/l	Cell/mm ³	Pro-téines g/l	Cell/mm ³	Pro-téines g/l
1	50	0,44	44	0,45	15	0,35
2	170	0,52	12	0,62		
3	6	3,30			0,4	1,71
4	2600	1,04	16	0,66	5	0,38
5	26	1,12	18	1,32	65	0,84

On remarque que la durée de perturbation est parallèle à la durée d'évolution du tableau clinique (obs. n° 1 et 5).

B) L'électro-diagnostic et l'électro-myogramme

Leur intérêt est évident dans les formes périphériques. Ces examens n'ont jamais été pratiqués à notre connaissance, sauf dans une observation de Rohmer et Coll.

Il s'agissait d'un malade présentant une polyradiculo-névrite aiguë atypique lentement régressive.

A l'électro-diagnostic de stimulation, on note au niveau des muscles paralysés, une inexcitabilité faradique, alors que la réaction à la stimulation galvanique est nettement ralentie. Après six mois d'évolution, aucune amélioration des réactions aux différents courants n'est observée.

Sur le plan électro-myographique, il existe des signes d'atrophie neurogène périphérique au niveau des quatre membres, avec ralentissement de la vitesse de conduction du nerf sciatique poplité interne gauche et augmentation proportionnelle de la latence distale.

Les données électro-myographiques évoquent une névrite multiple ou une polyradiculo névrite aiguë. Dans ce dernier cas, le tableau est différent de celui du syndrome de Guillain-Barré-Strohl.

Nous avons pratiqué un électro-myogramme chez un de nos malades (obs. n° 3), porteur d'une paralysie faciale.

Une dénervation totale évoquant un bloc de conduction existe au niveau des muscles faciaux innervés par le paralysé. Après deux mois et demi d'évolution, on remarque :

- Un processus d'atrophie neurogène, d'évolution aiguë (fibrillations et potentiels lents) ; (dénervation au repos), caractérisé par une dénervation subtotale (tracés simples ou intermédiaires, pauvres de potentiel, 25 à 400 millivolts, à fréquence élevée au niveau de certains muscles ;

- Des potentiels croissants de réinnervation (polyphasiques à pointe brève, de longue durée de 25 à 50 microvolts), existent au niveau d'autres muscles, en l'absence de réinnervation aberrante.

C) L'électro-encéphalogramme

L'étude électro-encéphalographique est une acquisition récente dans le dépistage des manifestations encéphalitiques, consécutives à la vaccination antirabique, ce qui peut paraître surprenant.

C'est Van Bogaert qui le premier en 1953, rapporte à propos d'une encéphalite post-vaccinorabique sans paralysie, une étude électro encéphalographique faite par Radermecker :

« tracé relativement plat et présentant une certaine disrythmie à composantes rapides et lentes. Augmentation de l'activité bioélectrique à l'hyperpnée. Il ne contient aucune altération pathologique et peut être considéré comme normal ».

Mais ces tracés ont été effectués quatre mois après la phase aigüe. La malade présentait encore à l'époque quelques signes cérébelleux nets et des modifications des nerfs crâniens.

Il faut attendre 1961 avec Gibbs, Carpenter et Gibbs, pour voir l'électro-encéphalogramme employé de façon systématique, lors des vaccinations antirabiques, afin de rechercher les encéphalites infra-cliniques.

Comparant les risques encourus, après vaccin sur embryon de canard et vaccin Semple, ces auteurs ne détectent aucune complication après vaccin sur embryon de canard, alors que sur 69 personnes vaccinées par la méthode de Semple, 10 présentent des troubles, lors des premiers tracés électro-encéphalographiques, caractérisés par un ralentissement de l'activité avec un rythme de 2 à 6 cycles par seconde chez l'enfant et de 4 à 6 cycles par seconde, chez l'adulte.

L'évolution est suivie chez cinq patients, parmi eux, on remarque que :

- Le retour à la normale est rapide dans un cas (avant la fin de la série d'injections) ;
- Pour trois d'entre eux, il fallut attendre 2 mois, après la fin de la vaccination ;
- Le cinquième présente un petit ralentissement d'activité persistant 8 mois après l'immunisation.

Javetz et Coll. en 1964, pensent que chez quinze pour cent de personnes vaccinées par la méthode de Semple, apparaissent des ondes lentes, se situant à la limite des écarts normaux, mais pour lesquelles, ils envisagent, néanmoins, l'étiologie d'une encéphalite sub-clinique.

Une étude récente de Timm et Wolter, portant sur cinquante vaccinations dont trente-et-une chez des sujets de moins de dix-neuf ans, apporte six cas de perturbations d'enregistrements électro-encéphalographiques :

- Dans trois cas, les auteurs remarquent une modification de l'activité électrique, à type de rythme thêta, apparaissant de manière fréquente sur un fond de rythme alpha.
- Chez un garçon de cinq ans, l'activité avant vaccination est irrégulière

avec alternance de rythme 7-8 cycles par seconde, puis 4-5 cycles par seconde, avec une amplitude de 80 microvolts. Au treizième jour après vaccination, les tracés électro-encéphalographiques font apparaître un rythme fait d'une succession d'onde 6-7 cycles par seconde et 3-4 cycles par seconde. Au trente-et-unième jour, après vaccination l'enregistrement est normal.

- Chez une fille de six ans, les modifications de l'électro-encéphalogramme demeurent dans les limites de la normale, toutefois, l'amplitude moyenne des ondes est diminuée.
- Un homme de vingt-cinq ans, présente avant vaccination un rythme régulier, avec modulation alpha à grand rythme, d'amplitude moyenne 80 microvolts. Au cours du traitement, le treizième jour, l'amplitude chute à 10-20 microvolts, quelques ondes isolées perturbant un tracé plat. Au trentième jour, après début du traitement, l'amplitude est augmentée et devient normale, le trente-septième jour.

Sur un rythme de fond, fait d'ondes alpha, les auteurs observent quelques ondes thêta, survenant de façons isolées. Lors de l'injection de rappel, on n'enregistre aucune modification électro-encéphalographique.

Dans notre étude personnelle à propos de cinq malades, trois d'entre eux (obs. n° 2, 3 et 5) n'ont pas montré d'anomalies.

Chez les deux autres malades (obs. n° 1 et 4), les tracés sont perturbés : il s'agit de malades ayant présenté cliniquement des signes d'encéphalite.

Les anomalies observées n'ont aucun caractère spécifique : leur importance est parallèle à l'intensité des troubles de la conscience. Des ondes lentes thêta et delta parasitent les fréquences physiologiques, survenant en bouffées plus lentes et plus voltées, bilatérales. Quelquefois, elles présentent une certaine asymétrie.

La réactivité à l'ouverture des yeux est médiocre, parfois abolie.

Enfin, les altérations régressent parallèlement, aux troubles cliniques, mais avec un certain retard. Seul le malade ayant fait l'objet de la seconde observation présente des séquelles à type de bouffées ralenties et paroxysmiques, pouvant faire caindre l'apparition ultérieure de séquelles épileptiques.

D'autres tracés électro-encéphalographiques ont été enregistrés chez des sujets vaccinés, ne présentant aucun accident. Ils n'ont permis de mettre en évidence, aucune anomalie évoquant l'encéphalite infraclinique. De la même manière, rappelons qu'aucune anomalie électro-encéphalographique n'a été observée chez des sujets ayant présenté des complications neurologiques extra-encéphaliques.

C) Autres examens

Les auteurs japonais Shiraki et Otani ont pratiqué des encéphalographies gazeuses fractionnées chez leurs malades ayant présenté une encéphalite post-vaccino-rabique.

Les images obtenues montrent une dilatation importante des ventricules latéraux et du troisième ventricule.

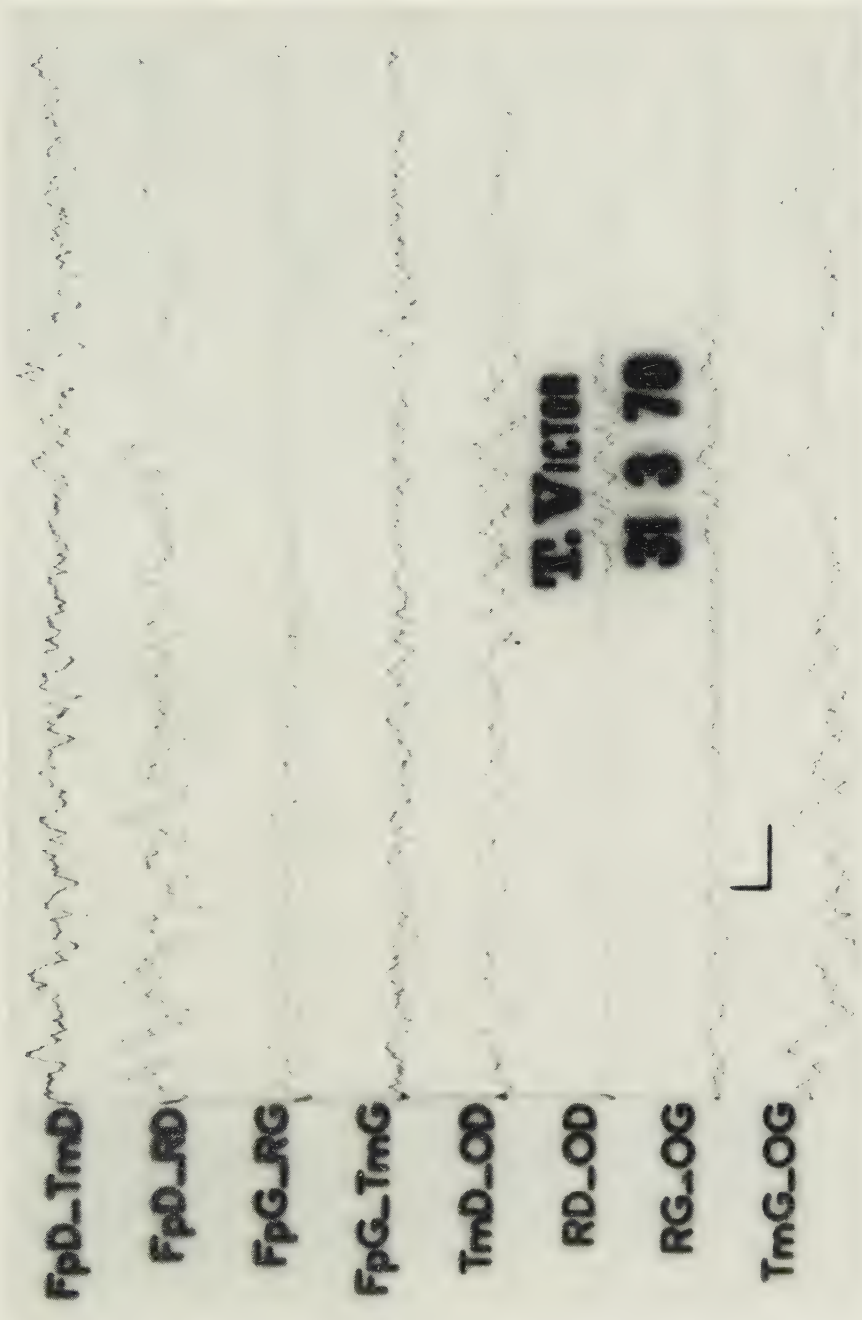


FIGURE 3 : Tracés encéphalographiques recueillis dans notre observation N° 4.

6 Le diagnostic

Les accidents neurologiques de la vaccination antirabique ont une expression stéréotypée. Ce diagnostic est évoqué à propos d'un sujet qui, par sa profession, est exposé aux morsures animales, qui a été au contact avec un animal enragé ou supposé tel et qui a subi la vaccination antirabique.

Au cours de la deuxième semaine de ce traitement apparaissent de manière brusque, des troubles neurologiques organiques (moteurs ou sensitifs, avec une rachialgie intense) ou psychiques. La biologie du liquide céphalo-rachidien est perturbée de même que parfois les tracés électro-encéphalographiques.

Devant ce tableau, le diagnostic d'accident neurologique de la vaccination est immédiatement évoqué. Il peut être ultérieurement confirmé par la présence d'anticorps antimyéline. L'évolution des troubles est un élément formel : si elle est favorable on ne peut envisager qu'un accident neurologique post-vaccino-rabique. Si l'issue est fatale, les examens anatomo-pathologiques lèvent le doute : on n'observe pas de corps de Négri au niveau de l'épithélium antérieur de la cornée ou au niveau des neurones de la corne d'Ammon. L'inoculation du bulbe au lapin est un argument de plus.

Répondant à Sabarthez qui lui demande son avis à propos d'une observation, Pasteur émet tout d'abord le diagnostic de rage avec pronostic mortel. Cependant, devant l'évolution favorable de ce cas, il conseille de chercher « si l'on n'est pas en présence d'un cas d'hystérie ».

Il est de fait que les manifestations pithiatiques sont fréquentes après morsure par un animal rabique ou supposé tel, ou lors du traitement antirabique. Un tempérament émotif anxieux, une vive appréhension des conséquences de la morsure ou du traitement, pouvant être à l'origine des manifestations hystériformes comme le spasme hydrophobique signalé par les anciens auteurs. Cependant, dans aucun des cas de troubles neuropathiques, survenus au cours du traitement antirabique et étiquetés pseudo-rage hystérique, hystérie rabiforme, rage imaginaire, etc..., ne sont mentionnés des phénomènes paralytiques, des troubles des réflexes. A l'heure actuelle, l'électro-encéphalogramme permet de lever le doute, lorsque l'on suspecte une forme purement télencéphalitique.

Enfin dans le cas d'un de nos malades (obs. numéro 5) soumis le jour de la morsure à une sérothérapie antitétanique ; on ne peut invoquer à l'origine des troubles neurologiques apparus le seizième jour, une maladie sérique, celle-ci se traduit, en effet, par une polynévrite sans perturbation biologique du liquide céphalo rachidien.

7 L'anatomie pathologique

L'anatomie pathologique des accidents neurologiques du traitement antirabique est restée longtemps mal connue. Les raisons en sont multiples, essentiellement le refus de vérification anatomique par les familles des décé-

dés et actuellement la rareté des décès en cours de vaccination antirabique.

La première étude anatomo-pathologique est rapportée par Barreggi en 1889. Elle concerne cinq cas de décès observés après vaccination selon la méthode de Pasteur modifiée par Ferran.

En 1908, l'école de Bucarest avec d'une part Babès et Mironesco, et d'autre part, Marinesco, a bien étudié cette question. Les auteurs roumains observent un œdème et un ramollissement de la moëlle dorsolombaire ; les lésions microscopiques sont décrites tant dans la substance blanche que dans la substance grise. Il existe une altération du cylindrax, une atrophie cellulaire, une infiltration périvasculaire avec prolifération névroglique et conjonctive. L'absence de corps de Negri est soulignée.

En 1911, Borges puis Koch et Jochmann en 1912, rapportent un cas (avec inoculation négative du bulbe au lapin).

Busson signale un cas survenu après traitement pratiqué malgré l'absence de risque rabique. Il observe des hémorragies capillaires, un œdème cérébral et une prolifération gliale, le long de la moëlle, et surtout du cerveau.

En 1930, Bassoe et Grinker publient deux observations. Dans la première existe une altération périvasculaire avec démyélinisation et infiltration lymphocytaire et microgliales. Dans l'autre cas, ils constatent un œdème des cellules ganglionnaires avec pycnose.

Dans l'autre cas, ils constatent un œdème des cellules ganglionnaires avec pycnose.

D'autres études furent publiées par Stuart et Krikorian, Marinesco et Draganesco, Bussel puis Latimer et Coll., Massonat et Coll., Uchimura et Coll. et plus récemment Kawai qui ont bien décrit les lésions qu'ils avaient pu observer.

Macroscopiquement

A l'ouverture de la boîte crânienne et du canal rachidien, la dure-mère a un aspect œdémateux, la pie-mère présente un épaississement grisâtre au niveau du vertex, la dissection met en évidence un développement du tissu conjonctif, sans exsudation.

Le cerveau et la moëlle d'aspect congestif et œdémateux apparaissent plaqués à la paroi osseuse. Les vaisseaux sanguins du parenchyme cérébral et de la leptoméninge sont modérément congestifs, entourés par des trainées congestives ou infiltrés.

Marinesco et Draganesco observent une substance médullaire différente d'aspect puriforme, au niveau de la moëlle du septième segment dorsal au premier segment lombaire, alors qu'un processus de dégénérescence est visible au niveau des cordons de Goll et Burdach.

La taille des lésions macroscopiques est d'importance variable : de quelques dixièmes de millimètres à plusieurs centimètres.

Uchimura et Coll. ont observé au niveau du cerveau d'un homme dont les complications neurologiques avaient évoluées de manière chronique, des lésions de leucoencéphalite, prédominant au niveau des ventricules latéraux

le long des cornes frontale, occipitale et temporale. D'ailleurs, au cours d'encéphalographies gazeuses fractionnées, ces auteurs ont mis en évidence une dilatation des ventricules chez plusieurs malades.

Histologiquement

Il n'existe à notre connaissance, aucune étude en microscopie électronique.

1) Description des lésions

Ces lésions histologiques observées au cours de ces accidents post-vaccino-rabiques sont caractérisées principalement par :

- a) Un infiltrat périvasculaire de cellules lympho-plasmo-histiocytaires.

Ces éléments situés dans les mailles d'un fin réticule sont apposés en couches de disposition concentrique autour de la paroi des veines et veinules. Dans les cas où l'évolution a été prolongée, l'infiltrat périvasculaire est fait de cellules histiocytaires.

- b) Une prolifération microgliale participe à la réaction exsudative périvasculaire et la disposition de cette prolifération est pathognomonique.

En effet, elle se trouve localisée, non pas au niveau de l'espace de Virchow-Robin, mais au sein du parenchyme nerveux entourant les veines. L'intensité de cette prolifération de la microglie est maximale autour de la paroi veineuse et diminue progressivement au fur et à mesure qu'on s'éloigne de celles-ci.

Les cellules microgliales prolifèrent surtout dans les aires de dégénérescence myélinique. Elles prennent un aspect de cellules grillagées contenant des lipides avec augmentation du volume du noyau d'aspect plus arrondi, alors qu'au niveau du cytoplasme, les expansions sont plus courtes et plus épaisses, un réticulum apparaît dans le protoplasme. Finalement, le noyau est excentrique et la cellule est remplie de lipides.

Une prolifération importante de l'oligodendrogliose située dans les couches corticales de la substance blanche est observée par Basoe et Grinker.

La prolifération astrogliale est très faible, mais on peut rencontrer des astrocytes plurinucléés, dont le cytoplasme est une volumineuse vacuole graisseuse.

Cette prolifération est caractéristique. Les cellules présentent des aspects de dédifférenciation : leurs prolongements disparaissent, le noyau devient pycnotique et le cytoplasme perd ses affinités teinctoriales.

- c) Les altérations du parenchyme intéressent surtout la substance blanche, notamment la myéline et les cylindraxes à disposition périveineuse.

La maladie a pour expression une leuco-encéphalite périveineuse disséminée. Cette démyélinisation se produit dès les premiers jours d'évolution au niveau du cerveau et de la moëlle. Les cylindraxes sont altérés et des débris de désintégration de la myéline sont retrouvés au niveau de phago-

cytes (l'origine de ces derniers est attribuée à l'adventice ou à la microglie), ou sous forme de corps granuleux. Quelques auteurs (Marinesco et Draganesco) ont signalé que les altérations atteignant tant la substance grise que la substance blanche, avec persistance de rares champs de fibres nerveuses.

Ces altérations survenant en plusieurs endroits ont une taille variant d'un millimètre à un lobe ou un hémisphère, les plus larges résultant de la confluence de plus petites.

Ces lésions ne sont pas toujours limitées à la substance blanche : le processus de démyélinisation peut s'étendre au cortex, notamment au niveau de l'insula et de la corne d'Ammon (Uchimura) et aux noyaux gris centraux.

d) Au niveau des plages de dégénérescence myélinique, on retrouve des plages faites de graisses et d'esters du cholestérol soudanophiles.

e) Les autres organes ne comportent aucune lésion spécifique.

f) Eléments négatifs de l'examen histologique :

Les nodules de Babès ne sont jamais mis en évidence pas plus que les corps de Negri pathognomoniques de la rage à virus des rues et retrouvés dans les cellules de l'épithélium antérieur de la cornée et de la corne d'Ammon. Dans l'observation de Thomas et Cecil Jackson existent des corps de Negri au niveau du noyau oculo-moteur du corps genouillé.

Les lésions nucléaires spécifiques de Lépine et Sautter, pathognomoniques de la rage à virus fixe chez l'animal n'ont jamais été remarqués.

Signalons une observation très curieuse de Pette, lors d'un cas de rage malgré le traitement antirabique où se trouvent superposées les lésions neurologiques spécifiques de la rage et les lésions d'encéphalite périveineuse propres aux accidents de la vaccination.

2) Distribution des lésions au niveau du système nerveux

a) Les hémisphères

Les infiltrants périvasculaires atteignent essentiellement la substance blanche, la substance grise est moins souvent altérée.

Selon Uchimura et Otani, les lésions sont souvent marquées le long des parois du ventricule latéral, notamment autour de la corne temporale de ce ventricule : ce sont des lésions de leucoencéphalite démyélinisante avec gliose réactionnelle, que l'on rencontre au niveau de la capsule blanche externe, du centre ovale de Vieussens, des commissures inter-hémisphériques, de la commissure blanche antérieure du fornix et du corps calleux.

Le processus de démyélinisation peut s'étendre à la substance grise des lobes et circonvolutions cérébrales : au niveau du cortex, de l'insula, de la scissure calcarine, de la circonvolution de l'hippocampe, de la corne d'Ammon et de la circonvolution du corps calleux.

Les noyaux gris sont parfois atteints par le processus de démyélinisation tels le thalamus, l'hypothalamus, le noyau caudé, et le globus pallidus.

b) Les pédoncules cérébraux

Uchimura et Shiraki ont observé une large aire de démyélinisation au niveau du noyau rouge et du corps genouillé.

c) La protubérance annulaire et la bulbe

Le locus Niger de Sæmmering peut également être atteint.

Bassoe et Grinker signalent dans leur observation l'absence d'œdème et d'infiltration à ce niveau, à l'exception d'une petite aire située dans la substance blanche à côté du faisceau solitaire.

d) Le cervelet

L'atteinte du cervelet est indiscutable dans certaines observations cliniques, cependant, il n'est rapporté qu'une constatation anatomo-pathologiques à ce niveau (Shiraki et Otani).

e) La moëlle

L'œdème médullaire est souvent intense à ce niveau. Marinesco et Draganesco observent un foyer de ramollissement nécrotique intéressant 5 métamères dorso-lombaires.

Souvent, seule une périvascularite légère est observée dans le cordon latéral.

L'aspect de myélite lacunaire avec ilots de dégénérescence myélinique est rencontré au voisinage des méninges, fréquemment ces lésions prédominent d'un côté. Ces foyers ont souvent un aspect criblé.

Quelquefois, un manchon périvascularaire fait de cellules lympho-plasmocytaires, est observé au niveau du cordon latéral.

Une zone lacunaire a été observée dans la corne postérieure et dans la corne antérieure de la substance grise, résultant d'une désintégration totale du parenchyme médullaire (Marinesco et Draganesco).

f) Les méninges

L'atteinte de la convexité du télé-encéphale est diversement appréciée par les auteurs, mais elle est nette pour Uchimura : la pachyméninge a souvent un aspect œdémateux, la leptoméninge présentant un épaississement notable au niveau du cortex et du canal rachidien.

La dilatation des veines méningées est constante.

g) Les racines des nerfs rachidiens

A ce niveau de petites traînées de lymphocytes situées le long des veinules et dans l'interstice des fibres nerveuses ont été remarquées.

Marinesco et Draganesco ont observé des lésions importantes au niveau des dernières paires thoraciques, les racines postérieures présentant quelques fibres nerveuses dégénérées, les racines antérieures étant complètement dégénérées. Rapprochant ces faits des lésions médullaires correspondantes, ces auteurs pensent à un processus de dégénérescence wallerienne, qui peut d'ailleurs être suivi le long des nerfs intercostaux où les fibres dégénérées ont une topographie périphérique ; les fibres conservées de topographie centrale, sont les fibres sensibles.

h) Les ganglions cérébro-spinaux

Quelques infiltrats lymphocytaires ont été observés le long des veinules, mais il n'y a pas de cellules plasmocytaires.

i) Les nerfs rachidiens

On retrouve à ce niveau quelques foyers d'infiltration cellulaire, situés le long des vaisseaux de la pie-mère et du tissu conjonctif voisin. Une dégénérescence des nerfs rachidiens a été observée, ce fait est cependant rare.

j) Les ganglions sympathiques et parasymphatiques

Quelques modules d'infiltration cellulaire ont été signalés au niveau des ganglions sympathiques ; aucun auteur ne rapporte de lésion des ganglions parasymphatiques.

3) Les séquelles

En ce qui concerne les examens anatomo-pathologiques des séquelles, il y a vraiment peu de travaux à ce sujet puisque bien souvent la vérification anatomique n'est pas faite.

Il existe cependant quelques observations où des malades porteurs de séquelles succombent à une complication intercurrente.

On a pu préciser que l'atteinte du système nerveux ne persiste pas lorsque la maladie se présente sous une forme bénigne. Dans ce cas, selon Döring, la démyélinisation ne se fait pas, la maladie ayant son expression anatomique limitée à un syndrome inflammatoire régressant sans séquelles au niveau du parenchyme cérébral.

Cependant, les auteurs japonais Uchimura, Shiraki et Otani rapportent des séquelles faites de dilatation ventriculaire avec gliose dans les régions où il y a eu démyélinisation.

8 La pathogénie des accidents de la vaccination antirabique

Des hypothèses diverses ont été émises quant à la cause des accidents neurologiques post-vaccino-rabiques.

1) Théorie infectieuse

Les accidents sont-ils dus au virus rabique ?

a) Le virus des rues

Peter (1886) incrimine le virus des rues dans les accidents survenant après vaccination pastorienne, même chez des personnes n'ayant pu être contaminées (absence de contact) !

Gonzalès, Laveran et Sabarthez (1888) attribuent les accidents à une rage à virus des rues atténuée par le traitement.

Cependant, il faut remarquer que l'incubation des accidents paralytiques ne correspond absolument pas à celle de la rage (10 à 15 jours dans le premier cas, 30 à 40 dans le second).

En outre de nombreux accidents ont été observés en dehors de tout contact avec le virus des rues (morsure d'un animal non rabique, vaccination à titre prophylactique). Enfin, si le tableau clinique des accidents neurologiques de la vaccination peut ressembler à l'expression paralytique de la rage, il n'en demeure pas moins que cette maladie est toujours mortelle, alors que l'évolution des accidents neurologiques est le plus souvent régressive.

L'examen anatomo-pathologique, en cas d'évolution fatale montre l'absence des corps de Négri (Levatidi et Schœn), dans les cellules de la corne d'Ammon, du Locus Niger de Sæmmering, du cervelet, au niveau des ganglions cérébro-spinaux.

De même on n'observe ni nodule de Babès (infiltrats périvasculaires au niveau du bulbe et du pont), ni nodule de Van Gehuchten et Nelis, produits de neuronophagie au niveau des ganglions cérébrospinaux.

En outre, l'inoculation du bulbe au lapin ne détermine pas de rage dans un délai de deux semaines.

Cette théorie est abandonnée depuis longtemps. Nous ne l'avons rappelée que dans le but d'être le plus complet possible.

b) Le virus fixe

La rage de laboratoire due au virus fixe a été introduite à grand fracas dans la nosologie. Il s'agit de rage déterminée chez l'homme non par le virus des rues, mais par le virus atténué présent dans le vaccin.

Les premiers cas de rage de laboratoire ont été rapportés par Bareggi, après vaccination préparée par Ferran. Ce type d'accident a été maintes fois observé avec les anciennes méthodes, telles la technique accélérée de la méthode des moëlles ou la méthode des dilutions de Högyes.

Athias et Carlos Franca ont bien étudié cette maladie chez leurs patients dont le prélèvement de liquide céphalo rachidien déterminait la rage à virus fixe chez le lapin ; dans un deuxième temps, après le décès du malade « l'injection du bulbe » au lapin déterminait chez cet animal des symptômes de rage, dès la première semaine.

Van Genderen à Java, 1926, cite des faits analogues.

Lors de « l'affaire » de Beyrouth en 1934, Remlinger a pu attribuer à la rage de laboratoire, les décès survenus après vaccination antirabique, le virus fixe étant retrouvé dans le bulbe des personnes décédées.

En 1948, lors de la campagne de vaccination canine usant de vaccins de type Fermi, dont la virulence résiduelle n'avait pas été contrôlée, Stryzak a pu mettre en évidence, dans presque un cas sur deux, le virus fixe par inoculation du bulbe de l'animal au cobaye et à la souris.

Cette théorie a été confirmée en 1960, quand le virus fixe fut reconnu responsable de la série d'accidents survenus à Fortaleza, au Brésil, dix-huit personnes ayant succombé après traitement par un vaccin de type Fermi contenant 0,5 pour cent de phénol et utilisé quatre jours après sa préparation sans aucun contrôle autre que l'épreuve de stérilité microbienne. Les prélèvements effectués confirmèrent le diagnostic de rage de laboratoire par isolement du virus vaccinal (Para Madureira et Coll.).

Cependant, si cette hypothèse peut être retenue lors d'accidents survenant au cours du traitement par un vaccin atténué (de type Pasteur ou Fermi, par exemple), il n'en est pas de même lors de l'emploi de vaccin contenant une souche vaccinale totalement inactivée, soit par le phénol, tel le vaccin de Semple (Lépine), soit par la bêta-propiolactone.

Lors de l'examen anatomo-pathologique, on n'observe jamais de corps de Négri typiques, sauf parfois (AD. Thomas et Cécil Jackson) au niveau de la partie postérieure des tubercules quadrijumeaux, dans les noyaux oculomoteurs.

c) Un virus différent du virus rabique a été incriminé par certains auteurs

Ainsi Calmette en 1927, puis Remlinger en 1932, Marinesco et Facon assimilent ces accidents à une maladie causée par un virus qui pourrait être notamment le virus myélitique du lapin.

Gordon signale à Tachkent, une recrudescence importante des accidents neuroparalytiques du traitement antirabique parallèlement à celles des complications neurologiques des maladies infectieuses (encéphalites curliennes morbilleuses...).

A l'heure actuelle, aucun auteur ne s'attarde à cette hypothèse, aucun virus neuropathogène n'a été mis en évidence chez les malades présentant des accidents neurologiques après vaccination antirabique.

d) Un germe figuré

Chaillou et Went cités par Remlinger (1927), attribuent les accidents à un germe figuré. Cependant la méningomyélite bactérienne a une expression clinique très différente et le germe est retrouvé au niveau du liquide céphalo-rachidien, ce qui n'est jamais le cas dans les accidents post vaccino-rabiques, en dehors de toute surinfection microbienne. Toutes les cultures restent stériles.

e) Une toxine a été soupçonnée être la cause des accidents de la vaccination antirabique (Marinesco, Prausnitz, Remlinger, Stuart et Krikorian).

Millischer en 1938, a isolé une substance neurotrope élaborée post mortem par le parenchyme cérébral.

Nikolitsch admet que les complications neurologiques sont dues à des endotoxines produites par des cellules nerveuses prédisposées sous l'action du virus vaccinal. Cette hypothèse n'a jamais été confirmée. En outre, les souches virales totalement inactivées de certains vaccins (Semple, vaccin inactivé par la bêta-propiolactone) sont incapables de dévier le métabolisme de cellules nerveuses.

Thimm et Wolter émettent l'hypothèse selon laquelle des excitants neurotropes latents activés par la vaccination antirabique seraient à l'origine des lésions.

2) La théorie immuno-allergique

La thèse à laquelle se rallie actuellement, la plupart des auteurs fait intervenir un processus d'immunisation allergique déclenché par la substance nerveuse inoculée avec le vaccin.

Cette hypothèse a été émise dès 1887 par les membres de la commission d'enquête sur le traitement de la rage proposé par Pasteur. En 1897, Rendu ne retient à l'origine d'un syndrome de Landry apparu après vaccination antirabique que cette théorie, rejetant catégoriquement l'opinion admise alors de rage atténuée.

Cette théorie est depuis le début du XX^e siècle retenue par nombre d'auteurs, à la suite des résultats de nombreux travaux expérimentaux, tels ceux de Remlinger (1909, 1919, 1920) qui injecte à des animaux de laboratoire des extraits de cerveaux homologues ou hétérologues et observe des signes neurologiques suivis de mort.

Schweinburg en 1924, Stuart et Krikorian en 1928, Hurst en 1932, Schwentker et Rivers en 1934, ces derniers avec vaccin chauffé, obtiennent des résultats comparables, de même Rivers, Sprunt et Berry en 1933, Jorescu en 1937.

En 1938, Schwentker montre que les anticorps antinévralgiques sont élaborés au niveau du tissu nerveux de l'animal receveur.

En 1946, Kabat, d'une part, Morgan d'autre part, provoquent chez le singe une encéphalomyélite aiguë disséminée, après injection d'une suspension de cerveau homologue, en présence d'adjuvants.

Kabat, Wolff et Bezer, en 1947, attribuent ces accidents à un constituant de la myéline ; Morgan ayant conclu aux mêmes résultats, pense à une iso-immunisation spécifique d'organe. Cette théorie est retenue par Van Rooyen et Rhodes en 1948, pour expliquer les complications du traitement antirabique.

Kirk et Ecker en 1949, Koprowski et Le Bell en 1950, mettent en évidence des anticorps anti-cerveau dans le sérum des personnes ayant reçu le traitement antirabique.

En juin 1950, Halpern, Bertrand et Lhermitte à la suite de leurs travaux sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale admettent que le tissu nerveux injecté se comporte comme un antigène. L'organisme receveur répond par la formation d'anticorps spécifiques qui se fixent sur le système nerveux le taux d'anticorps croissant jusqu'à l'apparition des accidents.

Bell et Coll. en 1949, Olitsky et Tal en 1952, cherchent à isoler la substance responsable de ces accidents. En 1950, J.-H. Peers montre que le facteur encéphalitogène est associé aux phosphatides.

Cependant, Voisin en 1954, pense que les altérations provoquées au niveau du tissu nerveux par le conflit antigène-anticorps, peuvent rendre ce tissu nerveux antigénique et être à l'origine d'une maladie auto-entretenue.

Mais en 1954, Remlinger mentionne des accidents neurologiques survenus après l'emploi de vaccin, sur embryon de poulet considéré inoffensif :

Lors du « Symposium on Allergic Encephalomyelitis » de Bethesda, ces questions furent débattues.

A Arguments en faveur de l'hypothèse immuno-allergique

1) Le délai d'apparition des accidents neurologiques correspond à la date à laquelle peuvent survenir des phénomènes allergiques. En effet, ce caractère retardé des troubles est souvent rencontré dans les maladies à l'origine desquelles on retient une hypothèse immuno-allergique.

2 L'allure clinique et évolutive de la maladie est évocatrice, avec la tendance rapidement résolutive, avec ou sans corticoïdes (Appelbaum et Coll.).

3 Les auto-antigènes

L'auto-immunisation vis-à-vis des constituants de la substance blanche est possible car :

- La myéline apparaît après la maturation de l'appareil immunitaire, de ce fait, il n'existerait pas vis-à-vis de celle-ci, d'immuno-tolérance. L'inoculation de moëlle épinière d'animal nouveau-né est en effet, incapable de déclencher des accidents neurologiques. Ces derniers ne peuvent être obtenus qu'après la formation de la myéline, ce qui fait l'intérêt des vaccins préparés sur embryon et nouveau-né (Svet-Moldavski, Svet-Moldavskaja).
- La myéline est normalement isolée du reste de l'organisme par la barrière hémoméningée ; l'injection de suspension cérébrale rompt cet isolement.

Uchimura et Coll. ont montré à plusieurs reprises qu'une très faible dose de tissu nerveux suffit à déclencher l'encéphalomyélite (5 à 10 milligrammes).

Lamoureux et Coll. ont extrait du tissu cérébral un encéphalitogène de faible poids moléculaire. Cette substance est sensible à l'action des enzymes sériques, qui en modifient l'antigénicité jusqu'à la rendre tolérogène. Leurs expériences ont montré que :

- L'encéphalitogène peut être dégradé par les enzymes du sérum normal, à un point tel qu'il n'induit plus l'encéphalite allergique.
- Les animaux traités avec les produits de dégradation deviennent résistants à toute forme d'induction de l'encéphalite allergique par l'encéphalitogène non dégradé ;
- Les animaux ainsi traités, ne présentent pas d'anticorps circulants, mais des réactions d'hypersensibilité de type retardé.

Dans notre étude, les accidents neurologiques sont survenus après immunisation antirabique par vaccin inactivé à base bêta-propiono-lactone. La source de tissu nerveux est l'encéphale de jeune mouton. Après avoir subi une quarantaine, afin d'éliminer les porteurs d'affection latente, l'animal est inoculé par voie intra-cérébrale avec une souche de virus fixe hautement antigénique. Il est sacrifié dès les premiers symptômes d'atteinte rabique.

L'encéphale prélevé aseptiquement est broyé. De ce broyat, on fait une suspension à la concentration de 5 pour cent, inactivée totalement par la bêta-propionolactone. Ce vaccin subit des contrôles d'inocuité chez la souris, et un contrôle d'efficacité chez la souris également.

Donc ce vaccin contient du tissu cérébral adulte.

4 Les autoanticorps anti-tissu nerveux

Dès 1949, ils ont été mis en évidence par Kirk et Ecker. En 1950, Koprowski et Le Bell, les ont recherchés par la méthode de fixation du complément.

Koprowski et Le Bell prélevant quotidiennement du sang chez 50 sujets, recevant le vaccin antirabique de Semple, montrent le développement d'anticorps anti-tissu cérébral, fixant le complément chez 50 pour cent des sujets au 14^e jour, alors qu'aucun n'en possédait au bout de 7 jours.

Otani a étudié ce taux d'anticorps, par la méthode de déviation du complément chez 78 vaccinés dont deux ont présenté un accident neurologique. Les anticorps n'ont été retrouvés que chez un seul de ces deux malades alors qu'ils étaient présents chez 13 à 24 pour cent des sujets vaccinés sans complications.

Taux anticorps	Personnes ne présentant pas de troubles				Nombre d'accidents
	18e J.	25e J.	32e J.	39e J.	
+	18	16	13	10	1
0	58	60	63	66	1
	76	76	76	76	2

D'autres auteurs ont décrit les méthodes de détection par hémagglutination de globules rouges sensibilisés, mais leurs résultats restent non concluants.

Recherches personnelles

Nous avons recherché, par immunofluorescence indirecte, la présence d'anticorps anti-tissu nerveux dans le sérum de 25 personnes, subissant une vaccination anti-rabique, (Dr Duheille). Lorsqu'un sérum est positif, cette méthode permet de préciser avec quelles structures nerveuses réagissent les anticorps, en déterminant où se déposent les immuno-globulines (Ig G), sur des coupes de lobe frontal d'encéphale.

Deux prélèvements au moins ont été examinés pour chaque sujet : l'un précoce (avant la fin de la première semaine de vaccination), l'autre tardif, deux semaines plus tard.

Résultats de recherches d'anticorps anti-tissu nerveux dans le sérum de 25 malades, contrôle deux semaines après :

Pré- d'AC anti SNx	Lors du 1er examen		%	Présence lors du 2e examen		%	Association d'anti-corps
— (1)	21		84 %	—	9	36 %	
	—		—	+	6	24 %	3 névroglie
	—		—	+	3		1 neurone 1 névroglie
				++	2	24 %	1 gaine perivascu- laire + 1 névro- glie
				+++	1		Fibres nerveuses
+	2			—	—		
	—		8 %	+	1	4 %	
	—			+	1	4 %	Névroglie
+	2		8 %	+	1	4 %	
	—		—	+	1	4 %	Estomac +++ (obs. no 5)
	—		—	—			
	25				25		

(1) — signifie absence d'anticorps anti-tissu nerveux.

+ signifie résultat douteux.

—

+ signifie présence d'anticorps anti-tissu nerveux.

En plus des anticorps anti-tissu nerveux, nous avons recherché systématiquement dans chaque prélèvement, la présence des anticorps anti-organes les plus courants : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-thyroïdiens, anti-cellules pariétales gastriques, anti-fibres musculaires lisses et anti-mitochondries.

Cette précaution nous a semblé indispensable pour nous garantir contre certaines causes d'erreurs : les auto-anticorps anti-mitochondries, par exemple réagissent avec le tissu nerveux en donnant des aspects très voisins de ceux dus aux anticorps anti-tissu nerveux vrais.

Cette façon de faire nous a également permis d'établir la spécificité des anticorps anti-tissu nerveux décelés au cours de cette étude. Dans la quasi totalité des sérums positifs, les anticorps anti-tissu nerveux étaient les seuls anticorps anti-organes présents. Dans un seul cas, ils coexistaient avec des anticorps anti-cellules pariétales gastriques, décelés dès le premier examen, et très probablement préexistant à la vaccination. Les taux des deux variétés

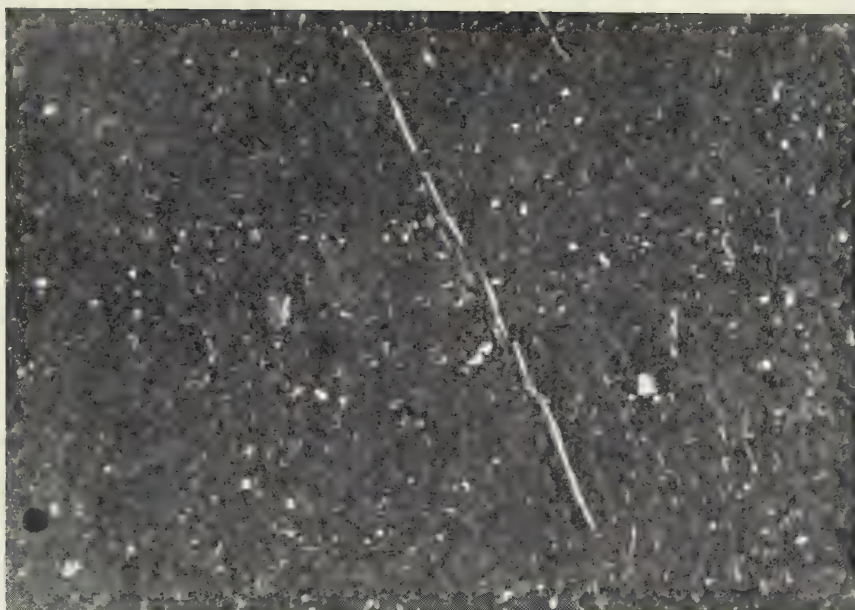


FIGURE 1 : Trajet de fibres nerveuses myélinisées - Lobe frontal : jonction substance grise - substance blanche - Immunofluorescence indirecte x 100.



FIGURE 2 : Trajet de fibres nerveuses myélinisées, Substance blanche du lobe frontal. Immunofluorescence indirecte x 400.

d'anticorps ont évolué indépendamment l'un de l'autre au cours de la vaccination, ce qui confirme bien l'existence d'anticorps distincts.

Les anticorps anti-tissu nerveux mis en évidence dans cette étude sont donc spécifiques. Ils réagissent avec différentes structures histologiques, constantes chez un même sujet suivi au cours de sa vaccination, mais variables d'un sujet à l'autre : neurones, fibres axoniques, névroglie (et en particulier gaines névrogliques périvasculaires), myéline. Bien que le même vaccin ait été utilisé, la diversité des réponses individuelles ne doit pas surprendre : elle correspond à un fait immunologique bien connu.

Nous n'avons pas noté de rapport obligé entre la présence d'anticorps anti-tissu nerveux et l'apparition de complications vaccinales : des anticorps sont apparus au cours de vaccinations non compliquées (5 cas/23), aussi bien que lors des complications neurologiques (2 cas/2). Le taux des anticorps est également sans rapport avec la présence de complications. Remarquons enfin que, chez deux sujets, le prélèvement sérique précoce contenait déjà des immunoglobulines capables de se fixer sur des constituants nerveux. L'un de ces sujets développe des complications neurologiques, sans que le taux des anticorps préexistants ne s'élève en cours de vaccination.

Il faut donc conclure de ces résultats que les anticorps anti-tissu nerveux peuvent apparaître chez des personnes qui ne présentent pas de troubles neurologiques. En outre, ces anticorps peuvent être absents chez une personne qui présente un accident neurologique post-vaccinorabique.

Nous sommes amenés à considérer actuellement ces anticorps anti-tissu nerveux, présents dans le sérum, comme un épiphénomène, témoignant de l'évolution d'une immunité cellulaire.

Voisin et Toulet ont montré expérimentalement que l'immunité antimyéline est de nature cellulaire. Il s'agit d'une hypersensibilité de type retardé. Récemment, Lamoureux, Carnégie et Mc Pherson ont recherché l'hypersensibilité de type retardé chez des cobayes immunisés avec deux encéphalitogènes B E P et B E P rot extraits de la myéline du tissu nerveux bovin.

Encéphali- togènes	Nombre animaux	Hypersensibilité retardée			E A E % d'incidence clinique et histologique
		In vivo		In vitro	
		Test cutané	Augmentation perméabilité vasculaire	Test de L. David	
B E P	70	+ 83 %	N F	+ 68 %	88 %
B E P rot	45	+ 100 %	+ 100 %	+ 50 %	90 %

N F = non fait

Il apparaît qu'une immunité de type cellulaire est mise en évidence chez 100 pour cent des cobayes immunisés avec le deuxième encéphalitogène. Lamoureux et Coll. signalent que ces réactions sont présentes dès le cinquième jour suivant l'immunisation et atteignent un maximum d'intensité le jour précédant l'apparition des signes cliniques. Ils ont en outre, recherché

l'état d'immunité cellulaire par mesure de l'inhibition de la migration des macrophages péritonéaux prélevés entre le 8^e et le 12^e jour, après la sensibilisation. Cette analyse est positive chez 85 pour cent des cobayes immunisés avec BEP et éprouvés avec BEP in vitro, elle est positive chez 50 pour cent des sujets immunisés avec BEP rot et éprouvés in vitro avec BEP rot.

Shiraki et Otani admettent que la réaction locale observée au point d'inoculation du vaccin antirabique est due à une réaction tissulaire immunitaire de type tuberculinique.

L'importance de la réaction locale est fonction selon eux du degré d'immunité de type cellulaire : ils ont chiffré l'importance de cette réaction chez 1.150 patients, lors de la septième injection vaccinale (vaccin inactivé).

Sujets	Diamètre de l'induration en mm					Total
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-60	
Nbre de personnes vaccinées	45	348	529	216	12	1150

Cependant Otani remarque l'absence de corrélation entre la taille de la réaction locale et la sévérité des prodromes ou la gravité du pronostic.

L'action pathogène des auto-anticorps n'a pas été démontrée avec autant de preuves dans la genèse de l'encéphalomyélite que ne l'ont fait Nakamura et Weigle, à propos de la thyroïdite.

Chez l'animal, le transfert de l'encéphalite allergique expérimentale est possible en injectant les lymphocytes des ganglions avoisinant le site d'inoculation à des receveurs préalablement surrénalectomisés (Lévine), à condition de transférer suffisamment de cellules en quelques jours. Les animaux receveurs présentent tous des signes cliniques d'encéphalite allergique, des réactions d'hyper-sensibilité de type retardé et une absence d'anticorps humoraux.

Lamoureux et Coll. ont transféré l'encéphalite allergique expérimentale avec des cellules vivantes injectées par voie intra-péritonéale.

Morgan en 1947, Kabat et Coll. en 1948, Hill en 1949, Lipton et Freund en 1953, sont arrivés à des conclusions voisines, mais leurs résultats sont fragmentaires.

D'autres expériences ont montré qu'il est possible d'induire la maladie par transfert de cellules : Peter et Coll. en 1954, et en 1956, Rosenberg en 1957.

Le rôle protecteur de certains anticorps est mal connu : la facilitation immunologique commence à être entrevue.

Paterson et Harwin ont empêché l'apparition d'encéphalomyélite allergique expérimentale, chez des rats qui avaient reçu des injections sensibilisantes, en leur injectant régulièrement du sérum de rat immunisé avec le même mélange et contenant des anticorps anti-substance blanche cérébrale.

5 De nombreux auteurs ont pu reproduire expérimentalement la maladie.

Il s'agit de l'encéphalite allergique expérimentale provoquée dès 1909

par Remlinger et que de nombreux auteurs (Halpern, Bertrand et Lhermite) ont bien étudié.

Cette encéphalite est provoquée par injection de tissu nerveux additionné d'adjuvants (Aquaphor, bacille de Koch tué par la chaleur). Nous avons vu qu'il était possible d'induire cette encéphalite chez le cobaye par injection de constituants de la myéline : 10 à 15 jours après l'immunisation apparaissent des troubles neurologiques faits d'incontinence urinaire et fécale, de parésie et de paralysie du train postérieur et d'une perte de l'équilibre et du tonus musculaire.

L'examen anatomo-pathologique montre des lésions telles que :

- 1 Aspect inflammatoire multifocal de la leptoméninge avec présence d'histocytes, lymphocytes, plasmocytes et leucocytes neutrophiles ;
- 2 Distribution des lésions à la moëlle, au tronc cérébral, aux nerfs optiques et à la substance blanche cérébrale et cérébelleuse, les lésions les plus larges résultant de la confluence des plus petites ;
- 3 Infiltration périveineuse par des histocytes et des microgliocytes avec dégénérescence des gaines de myéline ;
- 4 Produits de destruction de la myéline soudanophile ;
- 5 Intégrité relative des axones, neurones, astrocytes, cellules microglioïes et vaisseaux sanguins ;
- 6 Prolifération des astrocytes.

Il faut préciser que la systématisation des lésions est stéréotypée : pour une espèce animale, les lésions atteignent électivement le même organe : c'est la moëlle chez le cobaye à l'exclusion des structures cérébrales, c'est presque toujours l'encéphale chez le singe Rhésus.

En outre, nous remarquons que l'aspect de ces lésions sont assez voisines de celles observées dans les accidents neurologiques post-vaccinorabiques :

- a) Destruction des gaines de myéline des fibres nerveuses dans le cerveau et la moëlle ;
- b) Transformation des catabolites de la myéline en esters du cholestérol et en graisses ;
- c) Intégrité relative des axones (c'est le contraire de la dégénérescence wallerienne, encore que l'observation de Marinesco et Draganesco laisse subsister un doute), et des autres éléments du tissu nerveux : neurones, vaisseaux sanguins et astrocytes ;
- d) Importante hyperplasie des astrocytes avec formation parfois, d'astrocytes multinucléés ;
- e) Lésions stéréotypées, en des endroits multiples. La taille des lésions va d'un millimètre à un lobe ou un hémisphère, les plus larges résultant de la confluence d'expansion multicentrique de foyers plus petits ;
- f) Une disposition périveineuse curieuse, aussi bien sous méningée que sous-épendymaire.

- g) Infiltration lymphocytaire et plasmocytaire avec prolifération histiocytaire dans les espaces adventiciels et périvasculaires ;
- h) Absence de modifications pathologiques des autres organes.

7 Association éventuelle à d'autres affections auto-immunes.

Aucun auteur ne signale à notre connaissance l'association d'une encéphalomyélite post-vaccino-rabique à d'autres maladies auto-entretenues. Cependant lors de recherches d'anticorps antitissu nerveux, nous avons pratiqué une recherche systématique d'anticorps antithyroïdiens, d'anticorps anti-estomac et d'anticorps anti-nucléaires.

Un de nos malades (Obs. n° 5) présentait lors de la deuxième recherche d'anticorps, une diminution d'anticorps anti-tissu nerveux, mais aussi une forte augmentation des anticorps anti-cellules pariétales gastriques.

Par ailleurs, lors de la recherche d'anticorps anti-tissu nerveux, il a été observé que des immunoglobulines G se déposaient dans certains cas au niveau de la névroglie (5 fois), au niveau des gaines périvasculaires (1 fois), au niveau des fibres nerveuses (1 fois) et au niveau des neurones (1 fois).

8 L'expression anatomo-pathologique de la maladie plaide également en faveur d'une affection par auto-immunisation :

En effet, au niveau des structures atteintes, on retrouve des infiltrats lympho-plasmo-histiocytaires : ces cellules immuno-compétentes sont pathognomoniques des processus d'immunisation.

B) Arguments contre l'hypothèse immuno-allergique

Si l'on retrouve parmi les caractères des accidents neurologiques post-vaccino-rabiques de nombreux éléments des maladies auto-immunes, il existe cependant, des faits qui vont à l'encontre, semble-t-il, de cette hypothèse .

1 Au niveau de l'antigène : seules des injections répétées de tissu cérébral peuvent déclencher les accidents, mais ce n'est pas la règle. Remlinger a montré que des injections démesurément prolongées chez l'homme ne présentent aucun danger. Mofteh Bey rapporte le cas d'un patient qui présentait des troubles neurologiques lors de deux vaccinations antirabiques, alors qu'une troisième vaccination se déroule sans incident ;

2 Si de nombreux encéphalitogènes ont été isolés au niveau de la myéline, il faut reconnaître qu'aucun anticorps responsable des lésions n'a pu être isolé. En outre, le mécanisme d'action sur le parenchyme cérébral de cet anticorps hypothétique n'a pas été défini, pas plus que sa nature exacte. Les anticorps mis en évidence jusqu'à présent n'ont pas d'action pathogène. Il n'y a pas de corrélation entre leur taux et l'apparition des accidents. Enfin, les lésions de l'encéphalite allergique expérimentale ont un caractère stéréotypé, alors que les accidents neurologiques de la vaccination ont une expression très variée, d'un malade à l'autre et d'un continent à l'autre : tel malade présente une polyradiculo-névrite, tel autre une encéphalite. En outre, les auteurs japonais signalent que dans leur pays, les accidents sont toujours de nature encéphalo-myélitique, les polyradiculo-névrites sont très rarement rencontrées : les lésions observées présentent une grande analogie avec la

sclérose en plaques d'évolution aiguë, habituellement rencontrée dans ce pays.

Nous devons cependant observer que l'absence d'anticorps pathogènes peut difficilement être retenue contre l'hypothèse d'une origine immuno-allergique des accidents de la vaccination anti-rabique. Ce que nous savons des encéphalites expérimentales permet d'exclure le rôle de l'immunité humorale, seuls les phénomènes d'immunité cellulaire interviennent.

Il nous semble d'ailleurs que les recherches futures devront s'orienter essentiellement vers l'étude des cellules immunocompétentes : l'exploration de leur réactivité vis-à-vis du tissu nerveux pourrait s'avérer des plus fructueuses.

En conclusion :

L'hypothèse immuno-allergique repose sur de nombreux arguments. Cependant la théorie infectieuse (virus fixe) ne peut être absolument abandonnée.

PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE

Ces accidents sont rares et ne sauraient être mis en balance avec le bénéfice de la vaccination pastorienne, la rage demeurant une maladie constamment mortelle. Cependant, la possibilité d'accidents de la vaccination doit être présente à l'esprit du médecin qui prescrit le traitement : il est parfois difficile d'apprécier aussi exactement que possible le degré de gravité de la contamination.

A l'heure actuelle, la plus faible fréquence des accidents survenant lors de l'emploi de vaccins préparés sur embryon d'oiseau (Greenberg et Childress) ou de vaccins inactivés lyophilisés ou de vaccins préparés sur embryon de mammifères doit les faire préférer aux vaccins plus anciennement utilisés.

L'association de sérum antirabique est retenue par Koprowski et Cox. Ramon en 1954, y voit une méthode d'avenir. Aujourd'hui, il est établi que les espoirs mis en ce sérum ne sont pas toujours fondés. En effet, le sérum antirabique n'est actif que dans la mesure où il est injecté le plus tôt possible après la morsure. De nombreux auteurs reconnaissent son inefficacité, dès que la morsure date de plus de 24 heures.

Enfin, précisons que lors du traitement antirabique, nous prescrivons un anti-histaminique. De nombreux auteurs en conseillent l'emploi depuis les travaux d'Halpern et Coll. qui ont observé que ces médicaments prévenaient dans une certaine mesure l'apparition d'encéphalite allergique expérimentale.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE

A) Pronostic

Alors que chez l'homme, le pronostic de rage à virus des rues ou à virus fixe est toujours fatal (Para Madureira) ; celui des accidents de la vaccination, s'il n'est pas bénin, ne doit pas être tenu pour très grave, hormis les cas où existe un syndrome ascendant de Landry, dont on redoute les paralysies bulbaires.

Déjà en 1927, Remlinger rapporte à propos de 261 cas :

— Cas de guérison sans spécification de la date à laquelle cette guérison est survenue	187
— Guérison en 1 semaine	2
— Guérison en 2 semaines	2
— Guérison en 3 semaines	2
— Guérison en 1 mois	3
— Guérison en 2 mois	6
— Guérison en 3 à 6 mois	6
— Guérison en 6 à 12 mois	2
— Guérison en 1 an	2
— Guérison incomplète	5
— Décès	44

La « restitutio ad integrum » peut survenir dans des délais assez longs : les formes névritiques simples telle une paralysie faciale ne sont pas toujours suivies de guérison. De nombreux auteurs admettent que la guérison peut se faire attendre de 1 à 6 mois. Cependant, la régression de troubles neurologiques n'est pas toujours totale, laissant de nombreuses séquelles.

D'une manière générale, les auteurs admettent que les formes de gravités moyennes apparaissent vers le quinzième jour, les formes légères apparaissent plus tard. Les formes graves sont d'apparition précoce, septième au douzième jour.

B) Traitement

Le Docteur Roux conseille d'éviter toute médication active, agressive, et conseillait de laisser l'affection suivre son évolution vers la guérison : « Primum non nocere », dit-il.

Par la suite, les auteurs se sont penchés avec Rendu et Chauveau sur l'opportunité de poursuivre le traitement antirabique. Les avis sont demeurés très partagés : en effet, quelques auteurs signalent une aggravation lors de la reprise des injections et nécessitant une interruption définitive du traitement (Moftah Bey), mais de nombreux auteurs remarquent que, dans les cas où le risque rabique est grand, la poursuite du traitement ne semble pas être un facteur aggravant.

De nombreux auteurs ont remarqué que les corticoïdes et l'A.C.T.H. avaient une action favorable sur l'évolution des accidents neurologiques post-vaccino-rabiques : Garvido-Leca et Tola, Garrisson, Mac Fadzean et Choa, Bowers, Moyer.

Il est certain que si l'on retient l'hypothèse immuno-allergique à l'origine de ces accidents, ces médications sont indiquées. Dans notre expérience, nous prescrivons une dose quotidienne de prednisolone voisine de 40 à 60 ou même 80 milligrammes, pendant une semaine environ, puis ensuite nous utilisons ces médicaments à doses dégressives.

SEQUELLES DE LA VACCINATION ANTIRABIQUE

Si de nombreux auteurs ont insisté sur le fait que la « restitutio ad intergrum » peut se faire attendre longtemps, quelques-uns ont insisté sur le fait que l'évolution de ces troubles n'est pas sans laisser des séquelles dont certaines sont très pénibles.

La plupart des auteurs ont observé des troubles nerveux persistant après les accidents neurologiques de la vaccination antirabique.

Parmi ces séquelles, les plus fréquentes sont :

- les formes névritiques ;
- une paralysie faciale qui ne régresse pas ;
- des paresthésies ;
- la persistance de troubles sphinctériens et génitaux est classique, leur leur régression très lente et pas toujours totale.

Murat cite le cas d'un malade qui, à la suite d'un syndrome de Landry, post-vaccino-rabique, présente toujours vingt ans après l'accident, une paralégie spasmodique.

D'autres auteurs ont insisté sur la gravité des complications de décubitus, lorsque les troubles paralytiques régressent lentement.

Mac Fadzean a observé et décrit deux cas chez des enfants :

Observation 1

Il persiste chez un jeune enfant, après deux mois d'évolution, un état d'agitation par crises, une salivation et des bouffées de rougeur, une sudation profuse, les pupilles sont dilatées, sans clignement des paupières.

Observation 2

Il s'agit d'un enfant chez qui l'affection est suivie d'une augmentation rapide de poids. Il prit un aspect féminin avec stries abdominales. Il lui reste une narcolepsie.

Uchimura rapporte plusieurs cas où persistent pendant de très nombreuses années, des troubles du caractère importants : il cite le cas d'un médecin qui 15 ans après un accident associant un syndrome de Landry et un syndrome de Korsakow, est demeuré insociable, quoique sérieux dans son travail.

Il cite également, le cas d'un ingénieur qui, après trois années, conserve des troubles associant des hallucinations hypnogènes, des délires fantastiques et une narcolepsie.

De même Shiraki a observé un artiste peintre, qui ayant perdu la vision des couleurs, utilisa pendant de nombreuses années, de l'encre de chine à l'exclusion de toute autre couleur.

Haruhara a étudié les séquelles psychiques chez 32 de ces malades

ayant survécu à l'encéphalomyélite post-vaccino-rabique :

1 Patients ayant récupéré mais présentant des troubles d'adaptabilité sociale	26 cas
A) Troubles de la personnalité	
légers	8 »
modérés	8 »
importants	4 »
B) Cas exceptionnels	
syndrome de Korsakow	2 »
narcolepsie	1 »
neuropathie	3 »
2 Patients ayant récupéré, et d'adaptation sociale facile	6 »
Total	32 »

Nous avons observé la persistance de séquelles motrices, sphinctériennes et génitales chez un de nos malades (Obs. n° 1), la persistance d'une petite paralysie faciale chez un autre (Obs. n° 3) et d'un léger tremblement des extrémités chez un troisième (Obs. n° 5).

CONCLUSIONS

Au terme de ce travail, nous retiendrons les conclusions suivantes :

1) La situation épidémiologique de l'enzootie de rage selvatique dans le Nord-Est de la France est préoccupante. En effet, son hôte et principal vecteur est un animal très répandu dans notre région, le renard roux *Vulpes Vulpes*, de telle sorte que cette maladie évoluant lentement depuis trois ans est difficile à juguler.

2) Les nombreuses possibilités de contamination justifient la vaccination à titre curatif, voire à titre préventif chez des personnes particulièrement exposées. Dans ce dernier cas, comme nous l'avons observé, l'emploi de vaccin sur tissu nerveux n'est pas dépourvu de danger.

3) Les vaccins employés actuellement sont nombreux. L'Institut Pasteur conseille l'emploi de vaccin sur tissu nerveux inactivé par la bêta-propionolactone. Cependant à l'étranger, cette indication est plus nuancée, en cas de vaccination prophylactique. Dans de nombreux pays, il est vivement conseillé d'utiliser un vaccin sur embryon de canard.

4) Le vaccin que nous avons utilisé est à l'origine de complications dont les plus spectaculaires sont neurologiques. Nous en avons observé cinq cas.

Il s'agit d'un tableau de méningo-encéphalo-radiculo-myélite, d'une méningo-myélite, d'une poly-radiculo-névrite, d'une méningo-encéphalite avec paralysie faciale et d'une méningo-radiculo-névrite avec paralysie faciale à bascule et signe de Lasègue.

5) Ces complications nous conduisent à replacer les accidents dans leur contexte étiologique et anatomo-pathologique. En ce qui nous concerne, la fréquence des complications est particulièrement élevée.

Les descriptions des lésions anatomiques sont assez pauvres et parcelaires à l'exception de celles que relatent quelques rares auteurs.

6) Parmi les formes cliniques rencontrées, nous remarquons que les auteurs occidentaux font une place aux formes péricéphériques et aux formes centrales, alors que les auteurs japonais observent presque exclusivement ces dernières formes, les atteintes médullaires étant d'apparition précoce, alors que les formes encéphaliques sont d'apparition retardée.

7) Les problèmes pathogéniques ne sont pas complètement élucidés. La rage de laboratoire due au virus fixe, connue depuis 1887, a encore été inoculée accidentellement, il y a quelques années. Il est possible d'envisager le rôle d'un virus neurotrope présent dans le vaccin ou activé par lui, à l'origine de ces accidents. Néanmoins, beaucoup d'auteurs attribuent ces accidents neurologiques à une réaction immunitaire de type allergie retardée : de nombreux arguments étayent cette hypothèse.

8) En thérapeutique, nous disposons avec les corticoïdes d'un médicament dont l'efficacité est appréciable dans certains cas, mais qui demeure parfois incapable d'enrayer l'évolution d'un cas grave. De lourdes séquelles grèvent le pronostic des complications neurologiques post-vaccino-rabique.

9) Il importe de connaître le risque d'accident neurologique. Cette connaissance doit faire poser précisément l'indication de la vaccination antirabique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ABELSETH M.K. — An attenuated rabies vaccine for domestic animals produces in tissue cultures.
Canad. vet. j., 1964, **5**, 279, 280.
- 2 — ADAMS R.D., KUBIK C.S. — The morbid anatomy of the demyelinating diseases.
Amer. J. Med., 1952, **12**, 510, 546.
- 3 — AGULLEIRO MOREIRA J.M., PEREZ MALDONADO C.C. — Neurological manifestations of antirabies vaccination. Pren. méd. argent, 23 août 1968, **55**, 1262, 1264.
- 4 — AKSEL I.S. — The different forms of paralytic accidents occurring in the course of antirabic vaccination. Arch. Un. Med. Balk, 1963, **1/4**, 471, 476.
- 5 — ALVORD E.C., CORREL J.W., LADD A.T., KELLNER A. — The effect of pyribenzamine in bees wax in experimental meningoencephalomyelitis in the guinea pig. J. Immunol, 1949, **60**, 345, 348.
- 6 — ALVORD E. — Studies on the etiology and pathogenesis of meningo-encephalomyelitis, in the guinea-pig. J. Immunol, 1949, **61**, 355.
- 7 — ANNAMALAI A., SHREKUMAR S., MANOHARAN V. — Neurological complications following antirabies vaccination. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1967, **61/6**, 839 - 841.
- 8 — ANSELL I. — A fatal case of myelitis after antirabic vaccine. Brot. Med. J., 1948 **71**, 338 - 340.
- 9 — APPELBAUM E., GREENBERG M., NELSON J. — Neurologic complications of antirabies vaccination. J. Amer Med. Ass. Janvier 1953, **151**, 3, 188 - 191.
- 10 — ARANGUREN RAMON C. — Considérations sur le mode d'action du virus pastorien contre la rage et le mécanisme de l'immunité antirabique. Rev. Immunol. (Paris), 1954, 305 - 321.
- 11 — ARBOGAST J. — Communication personnelle.
- 12 — ATANASIU P. et Coll. — Rabies neutralizing antibody response to differents schedules of serum and vaccine inoculations in non exposed persons : Part 1. Bull. Wid. Hith. Org., 1956, **14**, 593, 603.
- 13 — ATANASIU P. et Coll. — Rabies neutralizing antibody response to differents schedules of serum and vaccine inoculations in non exposed persons : Part 2. Bull. Wid. Hith. Org., 1957, **17**, 911, 917.
- 14 — ATANASIU P. et Coll. — Rabies neutralizing antibody response to differents schedules of serum and vaccine inoculations in non exposed persons : Part 3. Bull. Wid. Hith. Org., 1961, **25**, 103 - 114.
- 15 — ATANASIU P., GAMET A. — Le praticien devant la rage compte tenu des données actuelles du problème. Gaz. Méd. Fr., 1969, **76**, 4271 - 4280.
- 16 — ATANASIU P., GAMET A., GRAVIERE P., LE GUILLOUX M., GUILLON J.-C., VALLEE A. — Réapparition de la rage en France. Premier cas chez un renard dans la Moselle. Bull. Acad. vét., 1968, **41**, 161 - 163.
- 17 — ATANASIU P., GAMET A., GUILLON J.-C., LEVATIDI J.-C. — La place actuelle du laboratoire dans le diagnostic de la rage. Presse méd., 1970, **78**, 2237 - 2240.
- 18 — ATANASIU P., GUILLON J.-C., VALLEE A. — Contribution à l'étude de la rage expérimentale du renard. Ann. Inst. Pasteur 1970, **119**, 260 - 269.
- 19 — ATHIAS, CARLOS FRANCA. — Arch. do réal Instit. Bactériol. Camara Pestana, 1910, **3**.
- 20 — ATSUMI Y. — Myelitis transversus following antirabies treatment. Chosen M.J, 1935, **25**, 965.
- 21 — AUBRY G., LAFFARGUE P., PORTIER A. — Deux cas d'accidents nerveux de la vaccination antirabique.. Algérie méd., 1947, **2**, 169 - 175.
- 22 — AUS DEM KAMPF GEGEN DIE TOLLWUT. — Die lauen Hefte, Benringwerke. A. G. Marburg/Lahn, 1960, **1**, 267. Cité par HINTERMANN J. Considérations du praticien au sujet des récents cas de rage aux Pays-Bas. Schweiz. Arch. Tierheilk, 1963, **105**, 326 - 333.
- 23 — BABES V. — Le diagnostic rapide de la rage du chien mordeur. Presse méd., 1900 **33**, 202.
- 24 — BABES V. — Les récents résultats obtenus par la méthode roumaine dans le traitement de la rage. Semaine méd., 14 novembre 1906.
- 25 — BABES V. — Bemerkungen über atypische Wutfälle. Zeitsch für Hygien. 1911.
- 26 — BABES V. — Traité de la rage. Paris 1912. 397.
- 27 — BABES V., MIRONESCO. — Paralysie ascendante mortelle survenue après le traitement antirabique. Réunion Biol. de Bucarest. 1908, 7 mai.

- 28 — BABONNEIX L., SIGWALD J. — Paraplegie flasque au cours du traitement antirabique. *Ann. Méd.* 1929, **26**, 114.
- 29 — BAILLY J. — Contribution à l'étude de la mort subite au cours d'inoculation de substance nerveuse homologue. (Phénomène de Remlinger). *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1927, **37**, **11**, 111 - 114.
- 30 — BARDON H. — Paralysies consécutives au traitement antirabique. Thèse 1916, Lyon no 48.
- 31 — BAREGGI. — *Gaz. méd. Ital.*, 1889, **48**, 217.
- 32 — BARLOW G. — A study of abnormal blood-brain permeability in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1956, **15**, 197 - 199.
- 33 — BASOE P., GRINKER R.R. — Human rabies and rabies vaccine encephalomyelitis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1930, **23**, 1138 - 1160.
- 34 — BEGUET M., HORRENBARGER R. — Résultats d'une enquête sur les incidents observés au cours de la vaccination antirabique par le vaccin phénique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1940, **33**, 230 - 232.
- 35 — BELL F.J., WRIGHT J.T., HABEL K. — Rabies vaccine freed of the factor causing allergic encephalitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1949, **70**, 475 - 476.
- 36 — BERNARD P. — Incidents au cours du traitement antirabique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 799 - 800.
- 37 — BERNSSTEIN A.L., POKROVSKII W.I. — L'aspect clinique des complications après vaccination antirabique. *Klin. Med. MOKBA*, 1959, **37**, 68 - 73.
- 38 — BERTRAND I. — Les processus de désintégration nerveuse. Etude histologique. Thèse Paris 1923, no 237, 202 p.
- 39 — BERTRAND E., DUPLESSIS M., DIANE M. — Les complications neurologiques de la vaccination antirabique. A propos d'une observation. *Med. trop. (Marseille)*, 1965, **25**, 309 - 315.
- 40 — BLATT N.H., LEPPER M.H. — Reactions following antirabies prophylaxis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1953, **86**, 395 - 402.
- 41 — BOCK H. — Ein Fall von Wahrschleimlicher Impflähmung nach Tollwutschutzimpfung und klinische Bemerkungen zur Frage der Impfschädigungen. *Zbl. f. Bakt. Orig.*, 1933, **129**, 43.
- 42 — BOGAERT (van) L. — Essai d'interprétation des manifestations nerveuses observées au cours de la vaccination de la maladie seique et des maladies éruptives. *Rev. Neurol.*, 1932, **1**, 26.
- 43 — BOGAERT (van) L. — Sur une encéphalite à évolution favorable débutant à l'issue d'une vaccination antirabique. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1953, **53**, 595 - 603.
- 44 — BOGDANOVE L., CLARCK G. — The induction of exacerbation of allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1956, **16**, 57 - 58.
- 45 — BOHLMANN H. G. — Severe remaining damage following rabies vaccination with Hempt vaccine. *Med. Klin.*, 1968, **63**, 1932 - 1934.
- 46 — BOSEL B. — Tollwut - Schutzimpfung. *Med. Heute*, 1964, **13**, 147 - 150.
- 47 — BORDONI, UFFREDUZZI. — A proposito di un caso di guarigione di rabbia nell'uomo. *Reforma Medica*, 1892.
- 48 — BORDONI, UFFREDUZZI. — De la guérison spontanée des formes de « fausses rages », chez les personnes soumises au traitement pasteurien. *Ann. Inst. Pasteur*, 1895.
- 49 — BOUWDIJK - BASTIANSEE (van) F.S. — L'encéphalite post vaccinale aux Pays-Bas. *J. belge Neurol.*, 1937, no 11, 685 - 695.
- 50 — BOUYGUES P. — La sclérose en plaques. *Suppl. Revue du praticien*, 1953, **6**, 27 - 32.
- 51 — BOWERS L.E. — A.C.T.H. therapy for post vaccinal rabies paralysis. *J. Amer. vet. med. Ass.*, juillet 1954, **125**, 928 - 965.
- 52 — BRAIN W.R. — Diseases of the nervous system. ed. 3, London, Oxford University Press., 1947, 795 - 798.
- 53 — BRAULT. — Paralysie ascendante survenue au cours du traitement antirabique. *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1898, **19**, 683 - 684.
- 54 — BRIGGS G.W. BROWN W.M. — Neurological complications of antirabies vaccine. Treatment with corticostéroïdes. *J. Amer. med. Ass.* 1960, **37**, 802 - 804.
- 55 — BRODOVSKII V.K., CHARTORIZHSKII N.A. — Encephalomyélite suivant une vaccination antirabique. *Sovet Med.* Juin 1959, **23**, 102 - 104.
- 56 — BROUARDEL. — Débat. Académie de Médecine. Séance du 4 janvier 1887. *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1887, **17**, 29 - 66.
- 57 — BROUARDEL. — Discussion sur la vaccination antirabique. Académie de Médecine. Séance du 11 janvier 1887. *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 1887, **1**, 29 - 66.

- 58 — BROUARDEL. — Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. Académie de Médecine. Séance du 22 juin 1897. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1897, 768 - 780.
- 59 — BUJWID Odo. — Statistique du traitement antirabique à Varsovie. Ann. Inst. Pasteur, 1887, 117 - 121.
- 60 — BUJWID Odo. — La méthode Pasteur à Varsovie. Ann. Inst. Pasteur, 1889, no 4, 177 - 182.
- 61 — BURNETT F.M., FENNER F. — The production of antibodies. Mac Millan and Co. Ed., Melbourne, 1949.
- 62 — BUSSELL L.J. — Myelitis antirabic vaccine, report of fatal case. Lancet, 1946, 2, 826 - 827.
- 63 — BUSSON B. — Zur frage der ätiologie der postvaccinalen. Lähmungen nach Wutschutzimpfungen. Zbl. Bakt. I. Abt. Olig., 1926, 99, 80 - 82.
- 64 — CALABRESE. — Contributo allo studio della Rabbia paralitica nell'uomo. Réforma Médica. Juillet 1897.
- 65 — CALABRESE, RUSSO. — Rendiconto della vaccinazioni antirabbische del triennio 1901 - 1903. Napoli, Sangiovanni Ed., 1904.
- 66 — CALI R.A., et COLL. — Use of high concentrations of hydroxocobalamin in the treatment of antirabies post vaccination reactions. Hopital Rio, 1967, 72, 733 - 735.
- 67 — CAMBIER J., SCHOTT B. — Nosologie des polyradiculo-névrites inflammatoires. Rev. neurol. (Paris), 1966, 115, 811 - 842.
- 68 — CAMPBELL B., GOOD R. — Cytologie of the brain and reti culoendothelial in allergic encephalomyelitis in guinea, pig. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1957, 63, 298 - 299.
- 69 — CARNEGIE P.R., BENCINA B., LAMOUREUX G. — Experimental allergic encephalomyelitis isolation of basic proteins and polypeptides from central nervous tissue. Biochem. J., 1967, 105, 559 - 568.
- 70 — CARSKI T.R., WILSNACK R.E., SIKES R.K. — Pathogenis of rabies in wildlife. II Fluorescent antibody studies. Amer. J. vet. Res., 1962, 23, 96 - 101.
- 71 — CARTSBURG R., LEDERBOGEN K. — Enzephalomyelitis nach Lyssa - Schutimpfung. Med. Welt. (Stuttg.) 1968, 9, 573 - 574.
- 72 — CARVALHAL J.-P. — Nécrose medilar maciça apos vacinação antirrabica. Arch. Neurol. Psychiat. (S. Paulo), 1968, 26, 53 - 60.
- 73 — CATTAN R., AJURIAGUERRA I., CARASSO R., DAUSSET J., HOPPELER A., ZERACH C. — Sur une anémie hémolytique de l'adulte avec cirrhose atrophique, syndrome nerveux complexe et syndrome de Gougeret-Sporen. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 1276 - 1280.
- 74 — CAZZULO C. — Production of encephalomyelitis in guinea pigs via intra-peritoneal route. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1949, 8, 70 - 72.
- 75 — CHARCOT — Sur le traitement préventif de la rage après morsure Bull. Acad. Méd. 1887, 18, 37 - 68.
- 76 — CHAUVEAU. — Bull. Acad. Méd. 1887, 17, 29 - 66.
- 77 — CHENG MEI SHAW, WILSON J., FANLBERG P., KIES M., ALVORD E. — Suppression of allergic encephalomyelitis by encephalitogenic proteins extracted from homologous brain. J. Exp. Med., 1960, 111, 171 - 175.
- 78 — CHRIST P., HARNONCOURT K., SIMROCK W., WACHENDORFER G. — Ehrfahrungen mit der Toliwut-prophylaxie. Dstch. med. Wschr., 1961, 86, 803 - 805.
- 79 — CLARCK G., BOGDANOVE L. — The induction of the lesions of allergic meningo-encephalomyelitis in a predetermined localisation. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1955, 4, 433.
- 80 — CLARCK G., PARKER A. — A note on lipase and allergic encephalomyelitis. J. Neuropath. Neurol., 1958, 17, 620 - 621.
- 81 — CLARCKE J.H. — Relation de deux cas de paralysie rabique après vaccination. Lettre ouverte. Daily Telegraph, no du 6 décembre 1886.
- 82 — CLEMENT R. — Lettre d'Orient, les paralysies. Les paralysies de la vaccination antirabique. Presse méd., 1961, 69, 1250.
- 83 — COIRAULT R., LARCAN A., DAVIDOU P. — Le syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrites aigues avec dissociation albuminocytologique du L.C.R. 1 t. Masson, 1958, 122 - 123.
- 84 — COLLOMB, DEMARCHI, MERLIHOT. — Les complications neurologiques du traitement antirabique et A.C.T.H. Rev. méd. chir., F.A.E.O., 1952, 35.
- 85 — COLLOQUE SUR LA RAGE. — Lyon, 25 mai 1956, Presse méd. 1956, 64 - 69, 1589 - 1590.
- 86 — COLOMBO P. — Phénomènes d'autoactivité en pathologie et en clinique. Méd. Intern., 1948, 16, 1 - 14 et 16 - 31.
- 87 — COLOMBO P. — Problèmes et phénomènes d'autoactivité et d'autoallergie. IIIe congrès intern. Neurol., Paris, 1949.
- 88 — COMITE D'EXPERTS DE LA RAGE. — Premier rapport. Wld Hlth Org., Ser. Rapp. techn., 1950, 28.

- 89 — COMITE D'EXPERTS DE LA RAGE. — Deuxième rapport. Wld Hlth Org., Ser. Rapp. techn., 1954, **82**.
- 90 — COMITE D'EXPERTS DE LA RAGE. — Troisième rapport. Wld Hlth Org., Ser. Rapp. techn., 1957, **121**.
- 91 — COMITE D'EXPERTS DE LA RAGE. — Quatrième rapport. Wld Hlth Org., Ser. Rapp. tech., 1960, **201**.
- 92 — COMITE D'EXPERTS DE LA RAGE. — Cinquième rapport. Wld Hlth Org., Ser. Rapp. techn., 1966, **321**.
- 93 — CONDIE R., KELLY J., CAMPBELL B., GOOD R. — Prévention of experimental encephalomyelitis by prior injections of homologous spinal cord. Fed. Proc., 1957, **16**, 24 - 25.
- 94 — CONFERENCE EUROPEENNE SUR LA RAGE. — Francfort., 3 - 4 juin 1968.
- 95 — CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA RAGE. — (Première), organisée à l'Inst. Pasteur de Paris, du 25 au 29 avril 1927, par l'organisation d'hygiène de la Société des Nations. Travaux de la troisième commission. Présidents MM. Pfeiffer et Zia-togoroff. Ann. Inst. Pasteur, 1927, 41. Supplément spécial 71-129.
- 96 — CONSUL B.N. et COLL. — Antirabic vaccine optic neuritis. Indian J. Med. Sci., septembre 1968, **22**, 630 - 632.
- 97 — CORNWALL J.W. — Anaphylactic reactions in course of antirabic treatment. Indian J. Med. Research, 1919, **6**, 237 - 238.
- 98 — COSSET J., AMIEL J.L. — Myélite apparue au cours d'un traitement antiragique. Etude pathogénique et thérapeutique. Algérie méd., 1959, **63**, 967 - 976.
- 99 — COSTE DOAT. — Les complications des vaccinations dans l'armée en 1939 et 1940. Soc. Hôp. Paris, 1947, 214 - 224.
- 100 — COURMONT, LESIEUR. — Etudes cliniques sur la rage humaine. J. Physiol. Path. gén., 1906, 1047 - 1055.
- 101 — CROFT P.B. — Parainfections and postvaccinal encephalomyelitis. London, Post grad. Med. J., 1969, **45**, 392 - 400.
- 102 — DADDI. — Sulle forme guaribili della Rabbia sviluppata nell'uomo. Rivista critica di clinica medica., 1900, no 26.
- 103 — D'AGOSTINO S. — Manifestazioni nervose de vaccinazione antirabbica. Considerazioni a proposito di un caso di meningomielite., G. Mal. Infett., 1966, **18**, 675 - 679.
- 104 — DARCKSCHEWITCH. — Zur frage von den Lahnungserscheinungen bei Paster'schen impfrügen. Neurol. Zbl. (Lpz), 1893, 98 - 102.
- 105 — DARTEVELLE D. — Contribution à l'étude épidémiologique diagnostique et prophylactique de la rage dans l'Est de la France. Thèse Strasbourg 1970, no 157.
- 106 — DEAN D.J., EWANS W.M. — Pathogenesis of rabies. Bull. Wld. Hlth. Org., 1953, **29**, 803 - 809.
- 107 — DEBRE R., CELERS J.F. — Clinique virologique : manifestations neurologiques. Edit. Med. Flammarion, 1 t., 172 - 174, 225 - 226.
- 108 — DECHAUME, CROIZAT. — Système nerveux et anaphylaxie. Paris Med., 16 octobre 1932, 11, 262.
- 109 — DELAUNAY A., KAUFMANN H., VOISIN G. — Autoantigènes, autoanticorps et maladies autoentretenues. Suppl. Paris méd., 1951, **4**, 43 - 51.
- 110 — DEMPSEY W.S., KARNOSH L.J., GARDNER W.J. — Guillain Barré syndrome. Dis. Nerv. System, 1948, **9**, 67 - 79.
- 111 — DENISON G.A., DOWLING J.D. — Rabies in Birmingham, Alabama ; human mortality as affected by antirabies treatments. J. Amer. Med. Ass., 1939, **113**, 390 - 391.
- 112 — D'INGIANNI V., FONTENELLE I.L. — Guillain-Barré syndrome and antirabies vaccine. A case report. New. Orl. Med. Surg., 1949, **102**, 45.
- 113 — DI VESTA A., ZAGARI G. — Compte rendu d'une année d'expérience et d'observation sur la rage et sur la méthode de traitement préventif de l'pasteur. Ann. Inst. Pasteur, 1887, **1**, 492 - 494.
- 114 — DJORIC R. — Neurological complications in the treatment of rabies, with regard to two cases. Arch. Serbes, Med., 1955, **83**, 849 - 854.
- 115 — DOOSE H. — Das EEG in der differentialdiagnose abortiver cerebraler Affektionen im kindesalter. Stuttgart, 1965.
- 116 — DOOSE H., WIEDIMANN H.R. — Meningoencephalomyelitis nach Tollwutschutzimpfung. In : spitz H., Schmidt F., Handbuch der kinderheilkunde. 1969, Berlin - Heidelberg - New-York.

- 117 — DORING G. — Zur Pathologie und Klinik der Entmarkungenencephalomyelitis. Dtsch. Ztsch. Nerven., 1941, **153**, 73 - 139.
- 118 — DUJARDIN - BEAUMETZ. — Discussion sur la vaccination antirabique. Séance du 11 janvier 1887. Bull. Acad. Med. (Paris), 1887, **1**, 29 - 66.
- 119 — DUREUX J.B. — Actualités de la rage en Lorraine. Conduite à tenir en présence d'une morsure ou d'un contact supposé infectant par un animal suspect. Journées d'actualités médicales de la Faculté de Médecine de Nancy, 7e année, 22 - 23 mars 1969.
- 120 — DUREUX J.B., WEBER M., KIFFER B., CANTON Ph., ARBOGAST J. — Complications neurologiques de la rage, à propos de 5 cas.
- 121 — DYLEWSKA - PAWLOWSKA D. — Traitement par l'hormone adrénocorticotrope d'une myélite consécutive à une vaccination antirabique. Polski Tygod. Lek., 1958, **13**, 49, 1982 - 1985.
- 122 — EGYDID DE OLIVIERA CARVALHO P. — Thèse de Doctorat, Sao Paulo, 16 décembre 1931.
- 123 — EICHWALD C. — Studien mittels der Komplement bindungsreaktion an Tollwut-Schutzgeimpften Personen. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 1961, **5**, 298 - 306.
- 124 — EICHWALD C., PITZSCHKE H. — Die Tollwut bei Mensch und Tier. Jena 1967, 117 p.
- 125 — ERONAT G., ARI A., OKKAN S. — A clinical case of neuritis due to rabies vaccination. Türk. Ij. tecz. Biyol. Derg., 1960, **20**, 276 - 279.
- 126 — ERONAT G., ARI A., OKKAN S. — A clinical case of neuritis due to rabies vaccination. Trop. Dis. Bull., 1961, **58**, 444 - 447.
- 127 — ETCHEBARNE H., BERNA P.G., LEYTON G.R. — Purification of rabies antidoby in horse serum and diagnostic importance of the fluorescent antidoby technique. J. Immunol., 1960, **84**, 6 - 10.
- 128 — EYLAR E.H., HASHIM G.A. — Allergic encephalomyelitis : the structure of the encephalitogenic déterminant. Proc. nat. Acad. Sci., 1968, **61**, 644 - 650.
- 129 — EYLAR E.H., THOMPSON M. — Allergic encephalomyelitis : the physico-chemical properties of the basic protein encephalitogen from bovine spinal cord. Arch. Biochem. Biophys., 1969, **129**, 468 - 479.
- 130 — FASQUELLE R., BARBIER P., DAGUET G., GOULLET P. — Eléments d'immunologie générale. Immunologie et Pathologie, 1965, 1 t., 395 - 397.
- 131 — FAVE A. — Réactions incidents et accidents des vaccinations contre les virus. Thèse Lyon 1955, no 239.
- 132 — FENJE P. — A rabies vaccine from hamster Kidney tissue cultures preparation and évaluations in animals. Canad. J. Microbiol., 1960, **6**, 605 - 606.
- 133 — FERMI G. — Contribution à quelques questions relatives à la rage. Reforma médica, 1905, 987 - 988.
- 134 — FERRAN. — Ann. Inst. Pasteur, 1888, **2**, 97 - 99.
- 135 — FERRARO A. — Primary demyelinating processes of the central nervous systm. An attempt at unification and classification. Arch. Neurol. Psychiat., 1937, **37**, 1100.
- 136 — FERRARO A., CAZZULO C. — Chronic experimental encephalomyelitis in monkeys. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1948, **7**, 235 - 260.
- 137 — FERRARO A., CAZZULO C. — Prevention of experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs (a preliminary report), J. Neuropath. Exp. Neurol., 1949, **8**, 61 - 69.
- 138 — FERRARO A., CAZZULO C. — Prevention of experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs (note 11). J. Neuropath. Exp. Neurol., 1949, **8**, 226 - 231.
- 139 — FERRARO A., JERVIS G.A. — Experimental disseminated encephalopathy in the monkey. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1940, **43**, 195 - 209.
- 140 — FERRARO A., ROIZIN L. — Experimental studies on allergic encephalomyelitis, prevention and production. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1950, **9**, 18 - 19.
- 141 — FERRARO A., ROIZIN L. — Production of experimental encephalomyelitis with calcium acetate compound extracted from brain tissue. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1954, **12**, 60 - 62.
- 142 — FERRARO A., ROIZIN L. — Neuropathologic variations in allergic encephalomyelitis. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1954, **13**, 60.
- 143 — FIELDER F.S. — Paralysis during Pasteur antirabic treatment. J. Amer. Med. Ass. 1916, **66**, 1769.
- 144 — FINGER H. — Die sogenannte Impfwut. Klin. Wschr., 1961, **31**, 1112 - 1113.

- 145 — FINGER H. — Revue : La « Rage vaccinale »
Klin. Wschr., 1er novembre 1961, **39**, 1112 - 1116.
- 146 — FINGER. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Enzephalitisgefahr bei der Schutzimpfung gegen Tollwut nach Hempt. Z. Immunol. Forsch., 1961, **121**, 291 - 293.
- 147 — FINGER H. — Möglichkeiten der unterdrückung paralytischer Komplikationen nach antirabischer. Schutzimpfung arbeiten aus des Paul-Ehrlich. Inst. dem Georg-Speyer - Haus und dem Ferdinand - Blum - Inst., Frankfurt/Main, 1962, **57**, 63.
- 148 — FINGER H. — Bemerkungen zur stellungs Nahme der bundes Regierung über die Wutschut-zimpfung. Arch. Hyg. (Berlin), 1905, **249**, 556 - 579.
- 149 — FOLCH J., ASCOLI I., LEES M., LEBARON N. — Preparation of lipid extracts from brain tissue. J. biol. Chem. 1951, **191**, 833 - 834.
- 150 — FONT-REAUX P. de. — Le retentissement nerveux des phénomènes de choc. Thèse Paris, 1937, 220 p.
- 151 — FORD F.R. — Nervous complication of mearles with summary of littérature and publication of 12 additional case reports. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1928, **43**, 140. - 141.
- 152 — FOX J.P., KOPROWSKI H., CONWELL D.P., BLACK J., GELFAND N.M. — Study on antirabies immunization of man observations with HEP, Flury and other vaccines with an without hypertimmune serum in primary and recall immunization. Bull. Wld. Hlth. Org., 1957, **17**, 869 - 875.
- 153 — FREUND J. — Sensitization with organ specific antigens and the mechanism of enhancement of the immune response. J. ALER., 1957, **28**, 18.
- 154 — FREUND J., LIPTON M. — Experimental allergic encephalomyelitis after the excision of the injection site of antigen-adjuvant émulsion. J. Immunol., 1947, **57**, 179. 180.
- 155 — FREUND J., LIPTON M., MORRISON L.R. — Demyelination in the guinea pig in chronic allergic encephalomyelitis produced by injecting guinea pig brain in oil emulsion containing a variant of mycobacteria butyricum. Arch. Pathol., 1951, **50**, 108 - 121.
- 156 — FREUND J., STERN E.R., PISANI T.M. — Allergic encephalomyelitis and radiculis in guinea pigs after one injection of brain and mycobacteria in water in oil emulsion. J. Immunol., 1947, **57**, 179 - 181.
- 157 — FUENZALIDA E., PALACIOS R. — Rabies vaccine prepared form brains of infected suckling mice. Bull. Inst. bact. Chile, 1955, **8**, 3. 5.
- 158 — FUJITA Ch. — Clinical observations of Korsakow's syndrome caused by antirabies treatment. A case report. Seikai Zasshi, 1951, **65**, 123.
- 159 — GAMALEIA N. — Etudes sur la rage paralytique chez l'homme. Ann. I.P., 1887, 1. 34 - 43.
- 160 — GARCIN R., BERTRAND I., LAPLANE R., FRUMUSAN. — Etude expérimentale des lésions aux chocs anaphylactiques répétés et aux injections réitératives espacées d'albumes étrangères, sur quelques considérations applicables à la neuro-pathologie humaine. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, 787. -789.
- 161 — GARRIDO-LECCA G., TOL A. — ACTH therapy of a post-rabies vaccinal myelitis case. Arch. Neurol. Psychiat., novembre 1952, **68**, 605 - 608.
- 162 — GARRISON S.C. — Encephalomyelitis complicating antirabies vaccination treated with cortisone. Amer. J. Med., 1952, **12**, 135.
- 163 — GEHUCHTEN VAN. — Un cas de rage humaine évoluant cliniquement comme une poliomyélite antérieure aigue. Acad. Méd., Belg., 25 juillet 1908.
- 164 — GETSOVA S., STUART G., KRICKORIAN K.S. — Pathological changes observed in paralysis of the Landry type. A contribution complicating antirabic treatment. J. Pathol. Bacteriol., 1933, **37**, 483 - 500.
- 165 — GIBBS E.L., GIBBS F.A. — Electroencephalographic study of persons before and after poliomyelitis vaccination. J. Amer. Med. Ass., 1958, **167**, 929. - 1003.
- 166 — GIBBS F.A., GIBBS E.L., CARPENTIER P.R., SPIES H.W. — Electroencephalographic of rabies vaccine grown on duck embryo and nervus tissues. New Engl. J. Med., 1959, **171**, 1050 - 1052.
- 167 — GIBBS F.A., GIBBS E.L., CARPENTIER P.R., SPIES H.W. — Comparaison de vaccins antirabiques cultivés sur embryons de canard et tissus nerveux. New Engl. J.
- 168 — GILDEMEISTER H. — Die Tollwut schutzimpfung in Herrlich A. (Hrsg) : Handbuch der Schutzimpfungen (Berlin, Heidelberg, New-York), 1965.
- 169 — GIOVANNI P. (de). — Contribution à l'étude des formes cliniques et du diagnostic de la rage humaine. Thèse de Lyon, 1907.

- 170 — GISPEN R., SAATHOF B. — Neutralizing and fluorescent antibody response in man after antirabies treatment with suckling rabbit brain vaccine. Arch. ges. Virusforsch., 1965, **15**, 377 - 386.
- 171 — GIUDICELLI P., VIRIEU R., MASSAT R. — A propos d'un accident paralytique de la vaccination antirabique. Med. trop., 1966, **26**, 155 - 158.
- 172 — GOLDSTEIN M., KOLB L., MASON M., SAYRE C., KARLSON A. — Relationship of homologous brain proteolipide to allergic encephalomyelitis in guinea pigs. Neuro-
- 173 — GONZALES. — Un caso de rabia paralitica producida per las inoculaciones preventiva. Curacion. Gaz. Med. Catal. Barcelona, 1888.
logy, 1953, **3**, 609 - 610.
- 174 — GOOD R.A., CAMPBELL B., GOOD T.A. — Prophylaxis of allergic acute disseminated encephalomyelitis in guinea pigs with salicylate and para-amino-benzoic-acid. 1949, **8**, 356 - 358.
- 175 — GOOD R.A., CAMPBELL B., GOOD T.A. — Prophylactic and therapeutic effect of para-amino-benzoic-acid and sodium salicylate on experimental allergic encephalomyelitis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, **72**, 341 - 347.
- 176 — GORDON. — Les complications nerveuses du traitement antirabique. Brochure de 88 pages avec résumé en Turc et en Français. Tachkent 1935.
- 177 — GORDON J.E. and Coll. — Virus and rickettsial diseases with especial considération of their public health significance. Cambridge (Mass.), Harward University Press, 1940.
- 178 — GOULON M., NOUAILHAT F., SCHULLER E., BARROIS A., LOUGDVOY J. — Myelite dorsolombaire régressive après une cinquième vaccination antirabique. Rev. Neurol., novembre 1964, **111**, 444 - 450. Idem. Ann. méd. psychol., 1965, **123**, 654. -658.
- 179 — GREENBERG M., CHILDRESS J. — La vaccination antirabique par les vaccins Sempie et d'embryon de canard. J. Amer. Med. Ass., 28 mai 1960, **173**, 333 - 337.
- 180 — GRENNWOOD M. — Tenth report on data of antirabies treatments supplied by Pasteur Inst. Bull. Wld. Hlth. Org., 1945 - 1946, **12**, 301.
- 181 — GRINKER R.R., BASSOE P. — Disseminated encephalomyelitis : its relation to other infections of the nervous system. Arch. Neurol. Psychiat., avril 1931, **25**, 723. - 729.
- 182 — GROS C. — Sur les accidents médullaires à forme de myelite aigue survenus au cours d'un traitement antirabique. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1897, **37**, 797 - 799.
- 183 — GRYSEZ, TISON. — Syndrome paralytique au cours d'un traitement préventif de la rage. Soc. Méd. Nord, Presse méd., 1946, **43**, 79.
- 184 — GUILLAIN G., BARRE J.A. — Paralyse ascendante aigue de Landry consécutive à une vaccination antityphoïdique. Rev. Neurol., 1919, **35**, 218 - 222.
- 185 — GUILLON J.C., GAMET A., ATANASIU P., VALLEE A., VIRIAT B. — « La rage dans l'Est de la France ». Enseignements tirés par le laboratoire. Bull. Acad. vét., 1970, **43**, 29 - 32.
- 186 — GUPTA J.P. — Neuroparalytic complications following antirabic vaccination. Indian J. Med. Sci. Avril 1966, **20**, 276 - 279.
- 187 — HALLE S. — La paralysie consécutive à la vaccination antirabique. Int. Med. Digest., 1948, **53**, 343 - 345.
- 188 — HALPERN B.N. — Sur le mécanisme d'action des anti-histaminiques de synthèse. Press méd., 1949, **65**, 949.
- 189 — HALPERN B.N., BERTRAND I., LHERMITTE F. — L'encephalomyelite allergique expérimentale. Presse méd., 1950, **58**, 684 - 687.
- 190 — HALPERN B.N., GRABAR P., PERRIN G. — Antihistaminiques de synthèse et taux des anticorps. Ann. Inst. Pasteur, 1949, **76**, 288. 289.
- 191 — HALPERN B.N., LHERMITE F. — Note sur l'encephalomyelite expérimentale. C.R. Soc. Biol., 1950, **144**, 335 - 339.
- 192 — HARUHARA Ch. — Clinical observations on encephalitis and its residual symptoms caused by antirabies treatment. Psychiat. Neurol. Jap., 1955, **58**, 17 - 26.
- 193 — HASSELTINE H. — Paralysis during antirabic treatment. Pub. Hlth. Rep., 1915, **30**, 2226 - 2229.
- 194 — HATTORI L. — Neurosyndrome caused by antirabies treatment. Practical Physicians Clinic, 1931, **7**, 649.
- 195 — HECKE F. — Postvakzinal Lähmungen nach Wutschutzimpfungen bei Hunden und ihre allergische Pathogenese. Wien Tierärztl Monatsschr., 1953, **40**, 266 - 279.

- 196 — HEMPT A. — Zwanzigjähre ergebnisse des abgekürzten wutschutzimpfung verfahrens beim Menschen. Arch. ges. Virusforsch., 1943, **3**, 111. - 117.
- 197 — HERRON P.H. — Total paralysis following antirabies treatment. New Orleans Med. Surg., 1941, **93**, 446 - 450.
- 198 — HIGMA S. — Neuritis optica retrobulbaris following antirabies treatment. A case report. J. Clin. Ophth., 1940, **41**, 231.
- 199 — HILL K.A. — An investigation into the presence of antibodies and hyper-sensitivity in the encephalomyelitis produced experimentally by the injection of homologous brain suspension. Bull. j. Hopk. Hosp., 1949, **84**, 302 - 303.
- 200 — HISSA F., CAVALCANTI A.C. — Retenção primária aguda no decurso de mielite por vacinação antirábica. Bol. Cent. Estud. hosp ; serv. estado., 1964, **16**, 88 - 93.
- 201 — HOGYES A. - Nouvelle méthode pour prévenir la rage avant l'infection. Acad. Sci. Buda-Pest, 17 octobre 1887. idem Ann. Inst Pasteur, 1888, **2**, 94 - 97.
- 202 — HOGYES A. — La rage et son traitement prophylactique en Hongrie. Anni. Inst. Pasteur, 1888, **2**, 94.
- 203 — HOGYES A. — La rage et son traitement prophylactique en Hongrie. Ann. Inst. Pasteur, 1889, **3**, 449.
- 204 — HOGYES A. — La rage et son traitement prophylactique en Hongrie. 1890 - 1899, Budapest 1900.
- 205 — HORACK H. — Allergy as a factor in the development of reactions to antirabic treatment. Amer J. med. Sci., 1939, **197**, 672 - 674.
- 206 — HORIMI T., INOUE Y. — Clinical observations on neuromyolytic accidents. A case report of encephalitis and its residual symptoms. J. Jap. Clin. Med., 1936, **5**, 812.
- 207 — HOTTLE G.A., PEERS J.-M. — Studies on the removal of the encephalitogenic factor from rabies vaccine. J. Immunol., 1954, **72**, 236 - 242.
- 208 — HOWMANN R. — The philosophical transactions of the Royal Society of London. Abridgem with notes. Tome 3, from 1683 to 1964, 133.
- 209 — HUBNER A.H. — Über nervöse und psychische Störungen nach Wutschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr., 1920, **46**, 121 - 123.
- 210 — HUGUES — Neurological complications of sero and vaccinothérapie. Lancet 1944, **2**, 464 - 467.
- 211 — HURST E. W. — Demyelination, a clinico pathological and experimental study. Med. J. Australia 1941, **2**, 661.
- 212 — IANNONE D., LA GRATA R. — Polyradiculonévrite au cours de la prophylaxie par le vaccin antirabique. Minerva med., 28 février 1963, **54**, no 17, 574 - 576.
- 213 — IDEI S. — Landry-paralysis caused by antirabies treatment. A fatal case. Manshu M. J., 1937, **27**, 197 - 200.
- 214 — INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RABIES — Basel and New York. Narger. Ed. 1966.
- 215 — IURKOVSKII A.M., RAVKINA L.I., ZHUKOVA A.A. — On the problem o. the allergic nature of the paralysis appearing after the administration of antirabies vaccine. Zh. Neuropat. Psichiat. Korsakow, 1961, **61**, 374 - 381.
- 216 — IVO NOVI — La cura del Pasteur nell'istituto antirabbica di Bologna dal 10 gennaio al 30 giugno 1897. Bulleton delle Scienze mediche di Bologna 1897.
- 217 — IWAI S., GON K. — Paralysis caused by antirabies treatment. J. Treatment, 1936, **6**, 333.
- 218 — JANSEN E.G. — Tollwutschutzimpfung und Tot. Mschr. Kinderh., 1970, **118**, 379-380.
- 219 — JELESIC Z., ATANASIU P. — Sur les paralysies des souris immunisées dans le test de protection des différents vaccins antirabiques. Ann. Inst. Pasteur, 1955, **88**, 786 - 789.
- 220 — JERVIS G.A. — Experimental allergic encephalitis in animals and its bearing upon the etiology of neuromyolytic accidents following antirabies treatment in man. Bull. Wild Hlth Org., 1954, **10**, 837 - 841.
- 221 — JERVIS G.A., KOPROWSKI H. — Experimental allergic encephalomyelitis. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1948, **7**, 309.
- 222 — JONES S. — Probable spinal cord lesion following the Pasteur treatment. J. Amer. Med. Ass., 1909, **53**, 1626.
- 223 — JUSZCZYK J. — A case of acute hypersensitivity reaction after vaccination against rabies. Wlad. Lek., 1968, **21**, 1449 - 1453.

- 224 — KABAT E.A. — Rapport au premier congrès International des sciences neurologiques (Bruxelle 1957).
- 225 — KABAT E.A. — Immunochemistry im Progress in Allergy. 2 vol., Kallos ed., Bale 1949.
- 226 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Rapid production acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys by injection of brain tissue with adjuvants. Science, 1946, **104**, 362.
- 227 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Rhe rapid production of acture disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvant. J. exp. Med., 1947, **85**, 117 - 130.
- 228 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys. J. exp. Med. 1948, **88**, 417 - 427.
- 229 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Disseminated encephalomyelitis produced in monkeys with their own brain tissues. J. exp. Med. 1949, **89**, 395 - 398.
- 230 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Effect of cortisone on experimental acute disseminated encephalomyelitis. Fed. Proc., 1951, **10**, 412.
- 231 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys : the effect of cortisone. J. Immunol., 1952, **68**, 265 - 274 et 635.
- 232 — KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E., MURRAY J. — Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys. J. exp. Med. 1951, **93**, 615.
- 233 — KABISCH G. — Ergebnisse und probleme der Tollwut Schutzimpfung. Med. Welt (Stuttg.), 1964, **15**, 1865.
- 234 — KAISER H.N. — Unusual reaction to rabies vaccine. J. Amer med. Ass., 1965, **193**, 369 - 370.
- 235 — KANTARJIAN A.D. — Neurologic complications of antirabies vaccination. J. Fac. Med. Baghdad, 1963, **5**, 47.
- 236 — KAPLAN C., TURNER G.S. — Removal of encephalo-geniatry from extracts of normal rabbit central nervous system by treatment with fluorocarbon. Nature (Lond.), 1968, **219**, 445.
- 237 — KARAKUJUMCAN K., PARITZ B.M., SOLOV'EV — Préparation et lyophilisation du vaccin antirabique obtenu sur ratons à la mallele. « La rage », in Techniques de laboratoire, Monogr. W.H.O.
- 238 — KATO I. — One case of paralysis in course of antirabies treatment. Rinsho no Nihon, 1939, **7**, 797.
- 239 — KAWABATA H. — Observations on the ophthalmic disturbances following antirabies treatment. J. exp. Ophtal., 1934, **17**, 727 - 729.
- 240 — KAWAI S., OKONOGI T., KIJIMA S. Two autopsy cases of disseminated encephalomyelitis following antirabies vaccination. Acta Pathol. Japan, 1952, **2**, 80 - 85.
- 241 — KERSTING G., PETTE E. — Zur Pathologie und Pathogenese der experimentellen « allergischen » Encephalomyelitis des Atfen. Dstch. Ztschr. Nervenheilk, 1957, **176**, 387 - 391.
- 242 — KHARE K.C. — Post-antirabic vaccinal myelitis. (a case report with resume of litterature). Indian Pract., mars 1967, **20**, 249 - 251.
- 242 bis KIES M., ALVORD E. — In allergic encephalomyelitis ch. c. Thomas, éd. Springfield, **111**, 293.
- 243 — KIBUTA K. — Landry-paralysis following antirabies treatment. A case report. Gunitan Zasshi, 1938, **297**, 164.
- 243 bis KIES M., GOLDSTEIN N., MURPHY ROBOZ E., ALVORD E. — Occurence of lipemia in experimental encephalomyelitis. Neurology 1957, **7**, 175.
- 244 — KIES M.W., GORDON S., LAATSCH R.H., ALVORD E.C. — Cellular localization of allergic encephalomyelitic activity in guinea-pig brain. Proc. IV th Int. Congr. Neuropath., 1962, **1**, 20 - 32.
- 245 — KIN I., NISHIMURA S. — Neuropsychiatric disturbances caused by antirabies treatment. A report of two cases. J. Clin. Int. Med., 1938, **6**, 260 - 261.
- 246 — KIRK R.C., ECKER E.E. — Time of appearance of antibodies to brain in the human receiving antirabies vaccine. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 1949, **70**, 737 - 737.
- 247 — KISSEL P., DUREUX J.B. — Myelites aiguës. Encycl. méd chir. 1957, 17071 A **10**, 9.

- 248 — KISSLING R.E., REESE D.R. — Antirabies vaccine of tissue cultur origin. J. Immunol., 1963, **91**, 362.
- 249 — KLEMM D. — The management of meningoencephalitis following rabies vaccination. Med. Klin., 1968, **63**, 1354.
- 250 — KLOTZ, GOURNET. — Les accidents post-vaccinaux. Encycl. méd. chir., 16075 J.
- 251 — KOBAYASHI. — Neuroparalysis following antirabies treatment. J. Jap. A. Int. Med., 1933, **7**, 715.
- 252 — KOBAYASHI K. — Neuroretinitis caused by antirabies vaccination. J. Clin. Ophthal., 1940, **35**, 636.
- 253 — KOBAYASHI H., ICHIKAWA I. — Three cases of neuroparalytic accidents. Osen-Kiko Gakkai Zasshi, 1951, **15**, 27-28.
- 254 — KOCH J. — Über die entschung der akuten paraplegie nach lyssa infection. Centralblatt für Bakt. 1912, 46.
- 255 — KOCH J. — Inoculation paralyzes and results of various methods of protective inoculation against rabies. Zeitsch für Hygien 1926, **106**, 186 - 187.
- 256 — Königsfeld E.G.H. — Neuroparalytic accident following antirabic vaccination. J. Roy. Army. Med. Corp., 1945, **88**, 254.
- 257 — KOHN A., MAAR L. — La rage au Grand Duché du Luxembourg. Bull. Soc. Sci. méd. (Gd Duché Lux.), 1968, **105**.
- 258 — KOJO T. — A case report of transversal paralysis with paresthesia following antirabies treatment. Tokyo M. J., 1914, **1898**, 2518 - 2519.
- 259 — KOLB C., BOLTON B. — Antibodies to brain and their relation to demyelination. J. Neurol., 1940, **3**, 111.
- 260 — KOLLMANNSSBERGER A. — Neurologische Kimplikationen nach Tollwut-Schutzimpfung. Münch. med. Wschr., 1966, **108/5**, 259 - 262.
- 261 — KOPROWSKI H., COX H.R. — Recent developments in the prophylaxis of rabies. J. Immunol. 1948, **60**, 553.
- 262 — KOPROWSKI H., COX H. R. — Recent developments in the prophylaxis of rabies. Amer. J. Pub. Hlth., 1951, **41**, 1483 - 1484.
- 263 — KOPROWSKI H., LE BELL I. — The presence of compliment fixing antibodies against brain tissue in sera of persons who have received antibodies vaccine treatment. Amer. J. Hyg., 1950, **51**, 292 - 295.
- 264 — KORITSCHONER R., SCHWEINBURG F. — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Lähmungen nach Wutschutzimpfung. Ztsch. Immunitätforsch., 1925, **42**, 217 - 221.
- 265 — KOSANOVIC-CETKOVIC D., KOSTIC A. — Un cas de méningo-encéphalite après vaccination antirabique. Vojnosanit. zegl., 1691, **18**, 481 - 482.
- 266 — KOVACS F. et Coll. — Neurologic complications from rabies vaccination. Orv. Hetil., 1968, **109**, 2264 - 2266.
- 267 — KRAIOUCHKINE — Sur l'effet des injections sous cutanées du virus de la rage. Tirage à part des archives des Sciences Biologiques de St-Petersbourg. 1890, 52.
- 268 — KRAUS, GERLACH(SCWEINBURG — Lyssa bei Mensch und Tier urban et schwarzenberg. Berlin et Vienne, 1926, 384 - 386.
- 269 — KRAUSE W.W. — Kritische experimentelle studien über die prüfung von tollwut impfstoffen, die pathogenese der lyssa und das geschehen in der inkubations periode. 1. Die Prüfung der tollwutimstoff. 2. Die pathogenese der tollwut und die praktische wertung der wutschutzbehandlung. Zbl. Bakt., 1, Abt Orig. 1957, 167, 458 - 503.
- 270 — KULIK D.M. — Complications in antirabic vaccinations. Sovetsk Med., 1965, **4**, 89 - 92.
- 271 — KUNO J. — Myelitis following antirabies treatment. A report of two cases. Kaigun Gunidan Zasshi, 1942, **31**, 686 - 687.
- 272 — KURAMOTO K. — Paralysis following antirabies treatment. J. Jap. A. Infect. Dis., 1933, **7**, 712.
- 273 — KUWERT (E. von), KLOSTER KOTTER W., LINZENHEIER G. — Versuche zur Antigenität, Schutzkraft und Encephalito-genität der Hempt — Vaccine sowie Betrachtungen zur Tollwutschutzimpfung in Deutschland. Arch. Hyg. Berlin, 1967, **151**, 130 - 136.
- 274 — KUWERT E. (von), KLOSTER KOTTER W., LINZENHEIER G. — Neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung. Med. Klin. 1968, **63**, 1326 - 1328.

- 275 — LAATSCH R.H., KIES M.W., GORDON S., ALVORD E.C. — The encephalomyelitic activity of myelin isolated by ultra centrifugation. *J. exp. Med.*, 1962, **115**, 777 - 788.
- 276 — LACROIX, PORROT de RAFFIN — Un cas d'accident paralytique du traitement antirabique. *Algérie méd.*, 1942, 19 - 22.
- 277 — LAMOUREUX G., CARNEGIE P.R., Mc PHERSON T.A. — Experimental allergic encephalomyelitis properties of an iodinated encephalitogenic polypeptide. *Immunochimistry*, 1967, **4**, 273 - 281.
- 278 — LAMOUREUX G., CARNEGIE P.R., Mc PHERSON T.A., JOHNSTON D. — Experimental allergic encephalomyelitis : Immunological properties of encephalitogenic polypeptides and proteins. *Clin. exp. Immunol.*, 1967, **2**, 601 - 609.
- 279 — LAMOUREUX G., CARNEGIE P.R., Mc PHERSON T.A., MACKAY I.R., BERNARD C. — Mécanisme d'action d'un polypeptide encephalitogène dans l'induction de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) *Ann. Inst. Pasteur*, 1970, **118**, 562 - 574.
- 280 — LAPLANE R., GRAVELEAU D., PHAM-GIA-CAN. — Complications paralytiques de la vaccination antirabique. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **36**, 959 - 962.
- 281 — LAPLANE R., GRAVELEAU D., PHAM-GIA-CAN. — Accidents paralytiques de la vaccination antirabique. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **36**, 807 - 810.
- 282 — LAPLANE R., TOURNIER P. — Congrès français de Médecine, XXXIe session à Paris. Masson et Cie éd. 1955.
- 283 — LARREY — Débats à l'Académie de Médecine, séance du 4 janvier 1887, *Bull. Acad. Méd.*, 1887, **17**, 29 - 66.
- 284 — LATIMER F.R., WEBSTER J.E., GRUDJIAN E.S. — Neurological complications of rabies vaccine. Two cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 1951, **65**, 16 - 28.
- 285 — LAVENDER J.F. — Purified rabies vaccine, (suckling rat brain origin). *App. Microbiology*, 1970, **6**, 923 - 927.
- 286 — LAVERAN — La rage confirmée peut-elle s'atténuer ? Peut-elle guérir ? *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 mars 1891.
- 287 — LAVERGNE V. (de) — Réactions vaccinales et liquide céphalorachidien LCR. *C.R. Soc. Biol.*, Nancy 1926, **2**, 110.
- 288 — LEHOCZKY T. — Autoimmunität und nerven Krankheiten. *Münch. med. Wschr.*, 1966, **108**, 1518.
- 289 — LEMAIRE A. — Les maladies par autoanticorps (syndrome de Noël Fressinger). *Presse méd.*, 1953, **61**, numéro 3, 41 - 45.
- 290 — LEMAIRE A., DEBRAY J. — Les autoanticorps en pathologie générale. Congrès français de médecine. XXXe session à Alger, 1955, **11**, 229, Masson et Cie éd.
- 291 — LEPINE P. — A propos des accidents syncopaux au cours du traitement antirabique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 800 - 802.
- 292 — LEPINE P. — Rage. Monographies. W.H.O., 1953, **19**, 215.
- 293 — LEPINE P. — Rage, Maladies infectieuses. *Encycl. méd. Chir.*, 1964, numéro 7, 8065 C 10, 9.
- 294 — LEPINE P. — Alerte à la rage. *Presse méd.*, 1968, **76**, 1846.
- 295 — LEPINE P. — « Peut-on guérir de la rage » s'interroge le virologiste. *Tribune Médicale*, 1971, 7.
- 296 — LEPINE P., ATANASIU P., GAMET A., DODIN A., TZIANG H., VIALAT C. — Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1969, *Ann. Inst. Pasteur*, 1970, **119**, 270 - 273.
- 297 — LEPINE P., CRUVEILHIER L. — Cinquante années de vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur. *Ann. Inst. Pasteur*, 25 octobre 1935, (supplément au numéro commémoratif sur la rage).
- 298 — LEPINE P., CRUVEILHIER L. — Cinquante années de vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur. *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, suppl. 18.
- 299 — LEPINE P., FASQUELLE R. — Rage, *Encycl. méd. chir., maladies infectieuses* 1955, 8065 C 10.
- 300 — LEPINE P., GAMET A. — La rage. Collection de monographies. Les maladies animales à virus. L'Expansion éd., 1969, 140 p.
- 301 — LEPINE P., SAUTTER V. — Sur les lésions spécifiques des neurones dans la rage à virus fixe. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 805.
- 302 — LESINOWSKI S. — Entzündung der grauen Substanz des Hirnstamm (Polioencephalitis superior and inferior) nach Tollwutimpfung. *Zbl. Neurol. u. Psychiat.*, 1931, **61**, 782 - 785.

- 303 — LESTRADE P., PELILLISER A. — Accidents neurologiques de la vaccination antirabique chez l'enfant. Essai de traitement par la cortisone. *Pédiatrie*, 1956, **11**, 883 - 890.
- 304 — LEVATIDI C., LEPINE P. — Résultats de la vaccination antirabique. Accidents du traitement. Les ultra virus des maladies humaines, 1938, 480 - 483.
- 305 — LEVATIDI C., SCHÖEN R. — Les corps de Négri dans le cytoplasme des épithéliums de la cornée. *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, **55**, 69 - 96. (Numéro commémoratif sur la rage).
- 306 — LEVINE S., WENK J.E. — Encephalitogenic potencies of nervous system tissues. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1963, **114**, 220.
- 307 — LEWIS J.H. — Immunologie specificity of brain tissue. *J. Immunol.*, 1933, **24**, 193 - 211.
- 308 — LHERMITTE F. — Les leucoencéphalites. Thèse Paris 1950, Flammarion.
- 309 — LIPTON M., FREUND J. — Allergic encephalomyelitis in the rat induced the intracutaneous injection of central nervous system tissue and adjuvant. *J. Immunol.*, 1953, **71**, 98.
- 310 — LOPEZ J. — Contribution à l'étude des encephalomyelitis expérimentales dites « allergiques ». Thèse Lyon 1960, numéro 148.
- 311 — LUBINSKI H., PRAUSNITZ C. — Ergebnisse der hygiene, bakteriologie, Immunität Forschung une Exp. Therapie Fortsetzung des Jahres berichthes über dis Ergebnisse des Immunitätforschung. Sonderabdruck aus band VIII, Berlin, Verlag von Julius Springen, 1926.
- 312 — LUMSDEN C. — Experimental « allergic » encephalomyelitis. *Brain*, 1949, **72**, 198 - 226.
- 313 — LUMSDEN C. — Experimental « allergic » encephalomyelitis ; on the nature of the encephalitogenic agent. *Brain*, 1949, **72**, 517.
- 314 — LUMSDEN C., KABAT E.A., WOLF A., BEZER A.E. — Studie on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkey : complement fixing antibodies. *J. exp. Med.*, 1950, **92**, 253 - 270.
- 315 — LUMSDEN C., ROBERTSON D.M., BLIGHT R. — Isolation of encephalitogenic small polypeptides both from basic proteins and proteolipide of spinal cord. *Biochem. J.*, 1963, **88**, 15.
- 316 — LUTAUD M. — Pasteur et la rage, 1887.
- 317 — Mc COY G. W. — Antirabic vaccine paralysis. *Pub. Hlth. Rep.*, 1930, **45**, 1888.
- 318 — Mc FADEZAN A.J.S., CHOA G.H. — Syndrome hypothalamique compliquant la vaccination antirabique. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic), 1952, **67**, 451 - 461.
- 319 — Mc FADEZAN A.J.S., CHOA G.H. — The neuromyolytic accidents of antirabies vaccination. *Trans. Roy. Soc. Trop Med. Hhg. syt.*, 1953, **47**, 5, 372 - 386.
- 320 — Mc FARLANE J.O., GULBERTSON C.G. — Attempted production of allergic encephalomyelitis with duck-embryo suspensions and vaccine. *Canad. J. Publ. Hlth.*, 1954, **45**, 28.
- 321 — Mc INTYRE H.D., KROUSE H. — Guillain Barré syndrome complicating antirabies inoculation. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1949, **62**, 802 - 808.
- 322 — Mc KENDRICK A.G. — Revues analytiques des rapports des Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. *Bull. Org. Hyg. SDM.* 1932, **7**, 117 - 148, 746 - 770 ; 1933, **2**, 591 - 642 ; 1934, **3**, 646 - 696 ; 1935, **4**, 777 - 814 ; 1937, **6**, 19 - 61 ; 1940 - 1941, **9**, 31.
- 323 — MARDSEN J.P., HURST E.W. — Acute perivascular myeloclasia in smallpox. *Brain*, 1932, **55**, 181.
- 324 — MARINESCO G., DRAGANESCO S. — Contribution à l'étude des accidents post-vaccino-rabiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, **60**, 477 - 498.
- 325 — MARINESCO G., DRAGANESCO S. — Contribution à l'étude des accidents post-vaccino-rabiques (à l'occasion d'un cas avec examen anatomo-chimique). *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, **60**, 477 - 498.
- 326 — MARINESCO G., FACON E. — Accidents paralytiques du traitement antirabique. *Bull. Acad. Md.*, 1937, **117**, 419 - 432.
- 327 — MASSONAT J., FOURRIER A., MOUCHARD G.C. — Paralysie ascendante mortelle d'évolution foudroyante au dixième jour d'une vaccination antirabique, chez un enfant ayant reçu deux ans auparavant un traitement indetique. *Algérie méd.*, 1957, **61**, 571 - 575.
- 328 — MASUDA Y. — Observations on neuritis optica following antirabies vaccination. *Zbl. Ophthal.*, 1940, **32**, 1129.

- 329 — MATSUMOTO S., WATANABE S. — Studies on treatment of post-vaccinal paralysis using X-Ray. Tokyo M.J. 1950, **67**, 55.
- 330 — MAYER A.W. JEHWIS G.A., BLACK I., KOPROWSKI H., COX H.R. — Action of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in experimental allergic encephalomyelitis of guinea pig. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 1950, **75**, 387 - 390.
- 331 — MELNOTTE P. — Problèmes de la vaccination préventive contre la rage des personnes professionnellement exposées à un risque de contamination. Rapporteur M. Melnotte. Cons. Sup. Hygiène. 1971.
- 332 — MERKLEN F.P., BERTHAUX P. — Immunologie générale et immunologie médicale, Autoimmunisation, 1967, 182 - 191.
- 333 — MESURES DE PROPHYLAXIE CONTRE LA RAGE — Presse méd. 1966, **74**, 2220.
- 334 — MILLER H.G., STANTON J.-B. — Neurological sequelae of prophylactic inoculation. The Quat. journal of Med., 1954, **89**, 15 - 27.
- 335 — MILLIEZ P., LAROCHE C., DUBOST C., DREYFUS B., DAUSSET J., MOREAU L. — Maladie neurohémolytique apparemment acquise. Présence d'anticorps circulants de type incomplet. Influence des exsanguinotransfusions. Remarquables résultats de la splénectomie sur l'hémolyse et sur les troubles neurologiques. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1951, 771 - 778.
- 336 — MOFTAH BEY. — Rapport à l'Institut du Caire, 1926. Cité par REMLINGER P. Les paralysies du traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur, 1927, **41**, 71-132.
- 337 — MOLLARET C. — Etat actuel de la vaccination antirabique. Rev. Prat. (Paris), 1er mars 1968, **18**, numéro 7, 999 - 1005.
- 338 — MOLLER F. — On post-infections nervous involvement and related disorders of spontaneous origin. Acta med. Scand., 1949, suppl. 232, 190 p.
- 339 — MORECKI R., ZIMMERMANN H. M. — Human rabies encephalitis. Fine structure study of cytoplasmic inclusion. Arch. Neurol., 1969, **20**, 599 - 604.
- 340 — MORGAN I.M. — Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to infection of normal monkey cord. J. Bact., 1946, **51**, 614 - 615.
- 341 — MORGAN I. M. — Allergic encephalomyelitis in response to injection of normal monkey nervous tissue. J. exp. Med. 1947, **85**, 131 - 140.
- 342 — MORRISON I. R. — Disseminated encephalomyelitis experimentally produced by the use of homologous antigen. Arch. Neurol. Psychiat., 1947, **58**, 391.
- 343 — MOUSTARDIER G. — Microbiologie générale : notions d'immunologie, allergie et anaphylaxie. Collections « les petits précis » 1, 149 - 205 ; 243 - 275, 2, 548.
- 344 — MOYER A.W. — Action of adrenocorticotrophic hormone in experimental allergic encephalomyelitis on Guinea pigs. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 1950, **75**, 387.
- 345 — MURAT — Réponse de l'Institut Pasteur d'Algérie au questionnaire de la Société des Nations.
- 346 — MURRI A. — Traitement d'un cas de rage confirmée. Guérison. Bull. méd. (Paris), 1892, 899.
- 347 — NAGANO Y., SHIBUKI M. KITAMOTO A., OTANI S. — Vaccination antirabique par le vaccin irradié. Rev. Immunol. (Paris), 1954, **16**, 339 - 343.
- 348 — NAKAMOTO S., YAMAGUCHI M. — « Atypical rabies » following antirabies treatment. A case report. Tokyo J. Microscope, 1924, **31**, 4 - 5.
- 349 — NAKANISHI S. — Paralysis following antirabies treatment. A report of two cases. Chosen M.J., 1937, 26, 469 - 470.
- 350 — NAKAO A., ROBOZ-EINSTEIN E. — Chemical and immuno-chemical studies with a dialysable encephalitogenic compound from bovine spinal cord. Amer. N. Y. Acad. Sci., 1965, **122**, 171.
- 351 — NANDA C.N., KAR M. — Lone sixth cranial nerve palsy following antirabic vaccine. Antiseptic, 1967, **64**, 712 - 714.
- 352 — NETTER in SOHIER R. — Diagnostic des maladies à virus. Edit. Med. Flammarion, Paris 1964, 897.
- 353 — NGO-VAN-HIEN. — Contribution à l'étude des accidents neurologiques de la vaccination antirabique au Viêt-nam. Thèse Saïgon 1961, numéro 228, 22.
- 354 — NGUYEN-THANH-XUAN. — Contribution à l'étude des accidents neuroparalytiques de la vaccination antirabique au Viêt-nam. Thèse Saïgon, 1961, numéro 234, 28.
- 355 — NICOLAU S., KOPCIEWSKA L. — Essai de transformation du virus rabique fixe en virus des rues. Ann. Inst. Pasteur, suppl. numéro commémoratif sur la Rage, 1935, 108 - 126.

- 356 — NICOLITSCH M. — Über die atologie der paralyzen im anschluss an antirabische impfung. Z. Tropenmed. Parasit., 1954, 5, 23.
- 357 — NIELSEN J.M. — Textbook of clinical neurology. Ed. 2, N.Y. Paul B. Høber, 1941, 419 - 422.
- 358 — NIKOLIC M. Lang an dauernder tetanischer Krampf währen der antirabischen Behandlung des Menschen. Wien. Klin. Wschr., 1953, 65, 290.
- 359 — NISHI K., SUZUKI I. — Neurosyndrome following antirabies vaccinations. J. Jap. A. Int. Med., 1952, 40, 601.
- 360 — NISHINO T., NAKAJO S. — Toxicity of rabies vaccines. Jap. J. Bact., 1909, 170, 841 - 847.
- 361 — NITSCH. — Expériences sur la rage de laboratoire. Bull. Acad. Sciences de Cracovie, juillet 1904, 309.
- 362 — NOORDHOEK, HOEGT. — La rage dans l'archipel malais et l'Institut Pasteur de Weltewreden. Analyse dans le Caducée du 16 juillet 1904.
- 363 — NOUAILHAT F. — Les accidents neurologiques de la vaccination antirabique. Vie méd. (spécialité), 1967, 48, 325 - 332.
- 364 — NOURY M. — Un cas d'hémiparésie transitoire au cours du traitement antirabique par vaccinphénique. Bull. Soc. Path. exot., 1940, 33, 4 - 5.
- 365 — NOVI, POPPI. — La prima guarigione di un caso grave di rabbia nell'uomo. Bulletino delle Scienze mediche di Bologna, 1892.
- 366 — OGATA I., OKADA K. — Clinical and statistical studies on neuroparalytic accidents following antirabies treatment. Jap. Arch. Dermatol., 1942, 39, 417 - 418.
- 367 — OKUMURA N. — Encephalitis following antirabies treatment. A case report. Osaka M.J., 1937, 8, 1036.
- 368 — OMORI T. — Landry-paralysis following antirabies treatment. A report of an autopsied case. J. Int. Med., 1951, 40, 673 - 675.
- 369 — ORII K. — Neuritis optica caused by antirabies treatment. A case report. Jap. Gesamt. Ophtal., 1943, 36, 1564 - 1565.
- 370 — OLITSKY P.K., TAL C. — Acute disseminated encephalomyelitis produced in mice by brain proteolipide. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 1952, 79, 50.
- 371 — OSENINA G.S. — Etiology of neurological diseases in man following antirabic vaccination. J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1959, 5, 103 - 106.
- 372 — OTANI S. — Post rabies vaccination encephalomyelitis in Japan. Jan. J. med. Sci. Biol., 1961, 14, 98 - 99.
- 373 — PAGET (Sir J.), BRUNTON T.L., FLEMING G., LISTER (Sir J.), QUAIN R., ROSCOE (Sir M.E.), SANDERSON J.E., HORSLEY V. — Report of the committee of inquiry into M. Pasteur's treatment of hydrophobia. Nature, 1887, 36, 232 - 235.
- 374 — PAIT C.F., PEARSON H.E. — Rabies vaccine encephalomyelitis in relation to incidence of animal rabies in Los Angeles. Amer. J. Pub. Hlth., 1940, 39, 875 - 877.
- 375 — PALIK E.E., MOSS E.S. — Rabies to year survey of Pasteur Institute of chanty hospital of Louisiana at New Orleans. New Orleans, M.S. J., 1949, 97, 153.
- 376 — PAMPOUKIS. — Sur les accidents paralytiques survenant au cours du traitement antirabique. La Grèce médicale, 1905, 9 - 15 juin.
- 377 — PAMPUS I., WAHLE H. — Über die neurologische Komplikationen nach Tollwutschutzimpfung. Forstschr. Neurol. Psychiat., 1964, 32, 165.
- 378 — FANTALEON F. — Etat actuel du problème de la rage. Thèse Paris 1970. 55 p.
- 379 — PARA MADUREIRA, PASSOS W.S. — Raiva de laboratorio Estudos sobre un accidente postvaccinal rabico por virus fixo residual em fortaleza, Caere, Brasil. Soc. Brasil microbiol., 1961, 11.
- 380 — PARA MADUREIRA, PASSOS W.S., BEZERRA E.D. — Raiva de laboratorio : accidente post-vaccinal corido em Fortaleza, Ceara, Brasil, 1960, Bol. ofic. san pan. amer., 1964, 56, 550 - 563.
- 381 — PARE AMBROISE. — De la cure de ceux qui sont ja tombez en Hydrophobie et neantmoins se recognoissent encores en un miroir. Œuvres divisées en vingt huit livres. Quatriesme Edition. A Paris chez Gabriel Buron, 1585.
- 382 — PASSQUANT P., KREISBERGER J. — Polyradiculonévrite après traitement antirabique. Bull. Mem. Soc. méd. Hôp. Paris, 1946, 62, 295.
- 383 — PASTEUR L. — Communication à l'Académie de Médecine : méthode pour prévenir la rage. Séance du 27 octobre 1885. Bull. Acad. Nat. Méd., 1885, 2, 1431 - 1433.

- 384 — PASTEUR L. — Résultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage. Académie de Médecine, séance du 2 mars 1886. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1886, **1**, 294.
- 385 — PASTEUR L. — Sur les résultats de l'application de la méthode de prophylaxie de la rage. Séance du 4 mai 1886. Bull. Acad. Méd. (Paris) 1886, **1**, 664.
- 386 — PASTEUR L. — Nouvelle communication sur la rage. Séance du 2 novembre 1886. Bull. Acad. Méd. (Paris) 1886, **11**, 370.
- 387 — PASTEUR L. — Rabies. The New Review, 1889, **1**, 619 - 630.
- 388 — PASTEUR L. — Œuvres réunies par Pasteur Vallery Radot. Masson 1933, t. VI, 553 - 672 ; 751 - 760.
- 389 — PASTEUR VALLERY RADOT L. — Allocution. Cinquantenaire de la vaccination antirabique. Ann. Inst. Pasteur, Supp. numéro commémoratif sur la rage, 1935.
- 390 — PASTEUR VALLERY RADOT L. — Précis des maladies allergiques. Flammarion, Paris 1949, 13.
- 391 — PASTEUR VALLERY RADOT L., WOLFROMM R., CHARPIN J., HALPERN B.H. — Maladies allergiques : syndromes neurologiques. Ed. Médicales. Flammarion, 1963, 575.
- 392 — PATHIAK R., KHARE K.C. — Disseminated sclerosis syndrome following antirabic vaccination. J. Indian. Méd. Ass., 1967, **49**, 484 - 485.
- 393 — PAULIAN FORTUNESCO, CARDIASTI, CHILINAU. — Les accidents paralytiques à la suite du traitement antirabique. Sem. Hôp. Paris, 1939, **15**, 255 - 259.
- 394 — PAVLOVIC J., VARGA I., VUEKOVIC D. — Povodom jednog slucaja izlecenog bez posledica (myelitis after an antirabic vaccination). Klin. za. Infect. Bol. Med. Fak., Beograd-Glasnik, 1965, **14**, 40 - 43.
- 395 — PEERS J.H. — Allergic encephalitis and its possible relationship to human diseases. Amer. J. Clin. Path. 1950, **30**, 503 - 514.
- 396 — PERINE P.L., HARRIS D., KIRKPATRICK C.H. — Réaction immunologique au vaccin contre la rage sur embryon de canard. J. Amer. med. Ass., 1968, **205**, 559 - 562.
- 397 — PERLINA F.I. — Concerning affection of the nervous system in antirabic vaccination. J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1957, **7**, 37 - 41.
- 398 — PETER. — Inoculations antirabiques intensives et mort par rage. Séance du 4 janvier 1887. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, **17**, 17 - 23.
- 399 — PETER. — Discussion sur la vaccination antirabique. Séance du 11 janvier 1887, Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, **1**, 28.
- 400 — PETER. — Discussion sur la vaccination antirabique. Séance du 18 janvier 1887, Bull. Acad. Méd. (Paris) 1887, **1**, 72.
- 401 — PETERMANN H.G., LANG R., BRANCHE R., SOULEBOT J.P. — Un nouveau vaccin antirabique préparé avec un virus fixe produit sur culture de cellules et inachevé. XVIIIe Congr. mond. Vet. Paris, 1967, Muray-Print, éd. Paris.
- 402 — PETERS G. — Die Entmarkungs-Encephalomyelitiden, in Spez. Pathol. Krht. zentr. u. peripher. Nerven-systems. Stuttgart, G. Thieme, 1951, 69.
- 403 — PETTE H. Die akute entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig, G. Thieme. Ed. 1942.
- 404 — PETTE H. — Akuten Infektion und Nerven-system. Münch. med. Wschr., 1929, **1**, 225 - 230.
- 405 — PETTE H., PETTE E. — Zur Atiopathogenese der Entmarkungs-encephalomyelitis (einschliesslich des akuten multiplen Sklerose) und der Polyneuritis. Klin. Wschr., 1956, 713.
- 406 — PICKAR D.N., KRAMER H.M. — Encephalitis complicating la vaccination antirabique. South med. J., 1949, **42**, 127.
- 407 — PLACIDI L., SAUNIE L., CHEVRIER L. — La rage des chiens vaccinés et les accidents de la vaccination antirabique. Rec. Méd. vét. Alfort, 1959, **135**, 233 - 247.
- 408 — POROT A., LEONARDON P., BLANC. — Accidents nerveux (réaction méningée et paralysie faciale) au cours du traitement antirabique (avec discussion). Algérie méd., 1941, 323 - 326.
- 409 — POSER Ch. — Disseminated vasculomyelinopathy. Acta neurol. Scand. 1969, **45**, suppl. 37, 1-44.
- 410 — POURSINES Y. — Sur les nerxites expérimentales consécutives à l'administration par voie générale d'antigènes multiples et d'adjuvants. Marseille méd., 1955, **10**, 628.
- 411 — POURSINES Y., BRAHIC J. — L'encéphalomyélite expérimentale du cobaye, consécutive à l'administration répétée par voie générale d'antigène et d'adjuvants. Données histologiques. C.R. soc. Biol., **144**, 1198 - 1199.

- 412 — POWELL H.M., CULBERTSON C.G. — Cultivation of fixed rabies virus in embryonated duck egg. Publ. Hlth. Rep., 1950, **65**, 400.
- 413 — PRUSSIN G., KATABI G. — Dorsolumbar myelitis following antirabies vaccination with duck embryo vaccine. N.Y. Ann. int. Med., 1964, **60**, 114 - 116.
- 414 — PUSCHNER H. — Neural complications due to vaccination with inactivated rabies vaccine following previos immunization against distemper in young dogs. Schweiz Arch. Tierheilk, 1968, **110**, 191 - 197.
- 415 — RABIELA J.E. — Leucoencephalomyelite disséminée subaigu après vaccin antirabique. Rev. Inst. Nac. Neurologica, avril 1968, **2**, 43 - 48.
- 416 — RADERMECKER J. — Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies. Electroencéph. clin. Neurophysiol., (supp. numéro 5), éd. Paris 1956, 243.
- 417 — RAGE (La). — Chron. Org. mond. Santé, 1954, t. 8, 152 - 155.
- 418 — RAGE DES ANIMAUX SAUVAGES (La). — Un problème Européen. Chron. Org. mond. Santé, 1970, vol. **24**, 2, 54 - 60.
- 419 — RAINERO L. — Un caso di poliradiculo nevrite da vaccinazione antirabbica. G. Mal. Infett. parasit., 1960, **12**, 288 - 290.
- 420 — RAJU S. — Recurrent (relaping) polyneuritis. J. Indian. Med. Ass., 1965, **45**, 601 - 603.
- 421 — RAPPORT PRESENTE AU MINISTRE DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE ET DES BEAUX-ARTS par la Commission chargée de contrôler les expériences de Pasteur sur la prophylaxie de la rage. (M. Boulay, Béclaud, Tisserand, Villemin, Bert), J.O. (R.F.), 9 août 1884, 4228 - 4230.
- 422 — REACTION MORTELLE au vaccin antirabique. Amer. J. Med., août 1951, **11**, 228 - 236.
- 423 — REACTIONS TO ANTIRABIC VACCINE. Editoral New England, J. med., 1947, **237**, 828.
- 424 — REBUCCI G.G. — Polyradiculo nevritis of the Guillain Barré type following vaccination against rabies and smallpox. Presentation of two cases. Rev. Neurobiol., 1965, **11**, 669 - 682.
- 425 — REDEWILL F. H., UNDERWOOD L.J. — Neurological complications of treatment with rabies vaccine. California Med., 1947, **66**, 360 - 363.
- 426 — REMLINGER P. — Contribution à l'étude de la toxine rabique ; faits expérimentaux. Soc. Biol., 27 février 1904.
- 427 — REMLINGER P. — Phénomènes paralytiques au cours du traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur, 1905, 625 - 646.
- 428 — REMLINGER P. — Syndrome de Landry et rage paralytique. Soc. Biol., 1906, 71.
- 429 — REMLINGER P. — Absence d'anaphylaxie au cours des injections de virus rabique et de sérum rabique. Soc. Biol., 1906, 71.
- 430 — REMLINGER P. — Absence d'anaphylaxie à la suite d'inoculations sous-cutanée de substance nerveuse. Soc. Biol., 1908, 73.
- 431 — REMLINGER P. — Accidents paralytiques étrangers au virus au cours de l'immunisation antirabique du lapin. C.R. Soc. Biol, 1919, t. 82, 254 - 256.
- 432 — REMLINGER P. — Accidents paralytiques d'origine médullaire provoqués chez le lapin par des inoculations de substance nerveuse normale homologue. C.R. Soc. Biol., 1920, 83, 171 - 173.
- 433 — Mort subite du lapin au cours d'inoculation sous-cutanée de substance nerveuse normale. C.R. Soc. Biol., 1919, t: 82, 1098 - 1099.
- 434 — REMLINGER P. — Les virus rabiques renforcés peuvent-ils rendre compte de certains échecs du traitement pasteurien ? Com. Soc. Biol., 1925, 92, 681 - 682.
- 435 — REMLINGER P. — Procédé rapide d'inoculation des lapins de passage. Ann. Inst. Pasteur, 1926, 167 - 168.
- 436 — REMLINGER P. — Les accidents du traitement antirabique. Rapport à la Conférence Internationale de la rage, Paris, 25-29 avril 1927, in Rapports préliminaires destinés à fournir des bases de discussion à la Conférence de la Rage. Publication de la Société des Nations. C.H., 531, Genève, février 1927, 54 - 84.
- 437 — REMLINGER P. — Les paralysies du traitement antirabique. Rapport à la première Conférence Internationale de la Rage, Paris, 25-29 avril 1927. Publication de la Société des Nations. C. H., Genève, 1927, 71 - 132.
- 438 — REMLINGER P. — Sur la fréquence et la gravité des paralysies susceptibles d'apparaître au cours du traitement antirabique par la méthode d'Högyes. C.R. Soc. Biol. 1928, 98, 103 - 105.

- 439 — REMLINGER P. — Les accidents paralytiques du traitement antirabique au cours de ces dernières années. Presse méd., 13 août 1932, 1256 - 1259.
- 440 — REMLINGER P. — Vaccination antirabique et biotropisme. Presse méd., 18 janvier 1933, 92 - 95.
- 441 — REMLINGER P. — La rage dite de laboratoire. Ann. Inst. Pasteur, numéro commémoratif sur la rage, 1935, 35 - 68.
- 442 — REMLINGER P. — Les accidents paralytiques du traitement antirabique par la méthode d'Högyes et leur cause. Com. à l'Office International d'Hygiène, séance d'octobre 1937, in Bulletin.
- 443 — REMLINGER P. — 202 accidents paralytiques du traitement antirabique. Com. Acad. Med., 1937, in Bull., 419 - 432.
- 444 — REMLINGER P. — Sur une forme douloureuse d'accident paralytique du traitement antirabique. Travail présenté à la cérémonie commémorative du 50^e anniversaire de la fondation de l'Institut antirabique de Bucarest. Même sujet : Maroc médical, 1938, 441 - 444.
- 445 — REMLINGER P. — Les insuccès du traitement antirabique. Bull. Acad. Méd., 1945, 1, 577 - 582.
- 446 — REMLINGER P. — Les paralysies du traitement antirabique. Rev. Immunol. Paris 1952, 16, 280 - 285.
- 447 — REMLINGER P. — Paralyse faciale dite a frigore au cours du traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur, 1952, 82, 756 - 757.
- 448 — REMLINGER P. — Les principaux problèmes de la vaccination antirabique. Rev. Immunol., Paris 1954, 18, 322 - 338.
- 449 — REMLINGER P. — Les parálisis del tratamiento antirabico. Medicina Colonial, 1952, 20, 3 - 9.
- 450 — REMLINGER P. — Contribution à l'étude de la rage de laboratoire. Episodes de Fortaleza et de Beyrouth. Arch. Inst. Pasteur Algérie, 1961, 39, 254 - 260.
- 451 — REMLINGER P., BAILLY J. — La rage. Etudes cliniques expérimentales et immunologiques. Maloine éditeur, Paris, C.R. Soc., Biol., 1927, 96, 772.
- 452 — REMLINGER P., BAILLY J. — Inocuité des répétitions du traitement antirabique chez l'homme. C.R. Soc. Biol., 1931, 522 - 523.
- 453 — REMLINGER P., BAILLY J. — Etudes sur la rage. Ann. Inst. Pasteur, 1931, 47, 608 - 659.
- 454 — REMLINGER P., MUSTAPHA EFFENDI. — Deux cas de guérison de la rage expérimentale chez le chien. Ann. Inst. Pasteur, 1904, 242 - 245.
- 455 — REMLINGER P., PALMOVITCH, BAILLY J. — C.R. Soc. Biol. 1931, 107, 1050.
- 456 — RENDU H., PISSAVY M.A. — Accidents œdémateux à forme de paralysie ascendante aiguë, survenue au cours du traitement antirabique. Bull. Acad. Méd., 1897, 1, 654 - 656.
- 457 — REPORT of COMMITTEE of INQUIRY into M. Pasteur's treatment of hydrophobia. Nature XXXVI, 7 juillet 1887, 232 - 235.
- 458 — REY M., BARME M., MATTERN P., SECK I. — A propos d'un accident paralytique survenu au cours d'une vaccination antirabique. Bull. Soc. méd. A.O.F., langue française, 1964, 9, 364 - 369.
- 459 — RIVERS T.M., SCHWENTKER F.F. — Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. J. exp. Med., 1935, 61, 689 - 702.
- 460 — RIVERS T.M., SPRUNT D., BERRY G.P. — Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. J. exp. Med., 1933, 58, 39 - 54.
- 461 — ROBERTSON, LEONARD. — Quelques complications retardées des vaccinations. Brit. med. J., 1956, 1020 - 1032.
- 462 — ROBOZ-EINSTEIN E., ROBERTSON D., DI CAPRIO J., MOORE W. — The isolation from bovine spinal cord of a homologous protein with encephalitogenic activity. J. Neurochem., 1962, 9, 353.
- 463 — RODRIGUEZ-ARIAS B., LAMOTE de GRIGNON C., ROCA de VINALS R., DOPFF C. — Contribution à l'étude pathogénique des encéphalomyélites post-vaccino-rabiques. Rev. Neurol., 1958, 98, 807 - 814.
- 464 — ROEMER G.B. — Gedanken zur Tollwutprophylaxie.
- 465 — ROHMER F. et Coll., DUREUX J.B. et Coll. — Les accidents neurologiques de la vaccination antirabique. A paraître.

- 466 — ROHMER F., LAVILLAUREIX J., JESEL M., ZENGLEIN J.P., DARTEVELLE D. — Les complications neurologiques au cours du traitement et de la vaccination préventive antirabique. A propos de six cas. A paraître.
- 467 — ROIZIN L., KOLB L.C. — Neuropathologic relationship of multiple sclerosis to the experimental allergic encephalomyelitis (comparative histologic and some histochemical studies). IIIe Congr. Internat. Neuropathol., Bruxelles, Acta med. belg., 1957, 57.
- 468 — ROMANOVA L.N., Coll. — Pathogenesis of allergic complications induced by viruses. The role of preliminary sensitization in the occurrence of post-vaccinal complications following the administration of antirabies vaccine. Vop. Virus, 1966, 11, 323 - 328.
- 469 — RONDOT. — Rage myélique atténuée. Bordeaux. Imp. du Midi, Ed., 1898.
- 470 — ROOYE C.E. (van) RHODES A.J. — Virus diseases of man The Nelson and Sons, New York, 1948, 792 - 907.
- 471 — ROUX E. — Nouvelles acquisitions sur la rage. Paris 1883.
- 472 — ROUX E. — Les inoculations préventives. Croonian Lecture, 23 mai 1889.
- 473 — ROUX J. — Accidents nerveux chez les personnes soumises aux inoculations pasteuriennes. Province méd. 1898.
- 474 — RUBINSTEIN B.G. — Über komplikation seitens Nervensystem bei Tollwutschimpfungen. Ztschr. Neurol. u. Psychiat., 145, 1, 1933.
- 475 — RUEGSEGGER J.M., SHARPLESS G.R., RIVER I. — Flury rabies vaccine for human use. Arch. int. med., 1962, 110, 754.
- 4476 — SABARTHEZ. — Rage atténuée produite très probablement par des inoculations pasteuriennes. Gaz. Hôp. (Paris), 1891, 1311 - 1320.
- 477 — SACHDEV J.C., PURI D. — Neurological complications of antirabies vaccine. Indian J. Pediat., 1968, 35, 436 - 439.
- 478 — SAHEKI I. — Paralysis following antirabies treatment. A case report. Manshu M.J., 1932, 17, 233.
- 479 — SAINT-PAUL M. — Le problème immunologique des auto-anticorps. Thèse Paris 1950.
- 480 — SAITO M. — A case report of neuromyolytic accident caused by antirabies vaccine. Path. Treatment, 1930, 3, 236.
- 481 — SAKAI I. — Observations on neuritis optica caused by antirabies treatment. Centralbl. Ophth., 1935, 27, 936.
- 482 — SALGANIK E.L., KISHINEV. — Neurological effects as a complication due to antirabic vaccine. Zh. Nevropath. i. Psichiat., 1963, 63, 1467 - 1470.
- 483 — SAPIR L.I. — Treatment of postvaccinal antirabic complications. Sovetsk Med., 1958, 22, 11, 130 - 133.
- 484 — SAPPEY. — Débats. Acad. Méd., séance 4 janvier 1887. Bull. Acad. Méd. (Paris) 1887, 1, 10.
- 485 — SAPPEY. — Discussion sur la vaccination antirabique. Séance du 18 janvier 1887, Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, 11, 72.
- 486 — SARROUY C. — Encéphalite à forme psychique après traitement antirabique. Bull. Soc. Pédiat. Paris, 1938, 7, 467 - 473.
- 487 — SATO S. — A case report of disseminated myelitis following antirabies treatment. Jap. J. Exp. Med., 1919, 5, 58.
- 488 — SATO T. — Acute paraplegia caused by antirabies treatment. Diag. Treatment, 1943, 30, 189.
- 489 — SCHEDIFKA P. — Zum Krankheitsbild der postvakzinaken Enzephalomyelitis nach Lyssaschutzimpfung. Arch. Hyg. Berlin, 1964, 148, 229 - 235.
- 490 — SCHMID H. — Sur l'anatomie pathologique de l'encéphalite dite post-vaccinale expérimentale. Encéphal., 1933, 28, 337 - 350.
- 491 — SCHNEIDER L.G. — The cornea test ; a new method for the intravitam diagnosis of rabies. Zbl. vet. Med. B., 1969, 16, 24 - 31.
- 492 — SCHWENTKER., RIVERS T.M. — The antibody response of rabbits to injections of emulsions and extracts of homologous brain. J. exp. Med., 1934, 60, 559 - 574.
- 493 — SEITELBERGER F., SELLINGER K., TSCHABITSCHER R. — Zur Genese der Akuten Entmarkungsenzephalitis. Wien. klin. Wschr. 1958, 70, 453.
- 494 — SELIMOV M.A., AKSENOVA T.A. — Tissue culture antirabic vaccine for human use. Symp. Ser. Immunobiol. Stand, 1966, 1, 377. Karger Basel-New York ed.

- 495 — SELIMOV M.A., BOLTURIJ L.G., SEMENOVA E., KOBRINSKIJ G., ZMUSKO L. — Résultats of the use of antirabies gamma globuline and vaccine in prophylaxis of rabies in the Soviet Union. *J. Hyg. Epidemiol. (Praha). Microbiol. Immunol.*, 1959, **3**, 168.
- 496 — SELLARS T.F. — Antirabic treatment. *J.M.A. Georgia*, 1939, **28**, 298.
- 497 — SELLARS T.F. — Limitations of antirabic treatment. *J.M.A. Georgia*, 1946, **35**, 132.
- 498 — SEMPLE D. — Sc. Memoirs by off. of the med. a. san. Depart. of the Govern. of India. *Bull. Inst. Pasteur*, 1911, **9**, 701.
- 499 — SERIE C., ANDRAL L. — Etudes expérimentales sur la rage en Ethiopie. III. Immunité spécifique naturellement acquise. *Ann. Inst. Pasteur*, 1963, **104**, 123 - 126.
- 500 — SERIF EGELI E., DAGYOLU K., BERKMEN R., SEZER R. — Un cas de paraplégie après le vaccin antirabique. *Türk. Tip. Cemiyeti Mec. muası Istanbul*, 1958, **24**, 454 - 458.
- 501 — SEZE (de), RENIER. — ACTH, cortison et manifestations allergiques. *Bull. Soc. Hôp. Paris*, 1952, 850 - 863.
- 502 — SHARP J.C., Mc. DONALD S. — Effects of rabies vaccine in man. *Brit. med. J.*, 1967, **3**, 20 - 21.
- 503 — SHARPLESS G.R., BLACK J., COX H.R., RUEGSEGGER J.M. — Preliminary observations in primary antirabies immunization of man with different types of high-egg passage Flury virus. *Bull. Wild. Hlth. Org.*, 1957, **17**, 905.
- 504 — SHIDEHARA S. — Observations on neuritis optica caused by antirabies treatment. *Centralbl. Ophth.*, 1933, **27**, 936.
- 505 — SHIINA T. — A case report of hemiplegia caused by antirabies treatment, Chiba M.J., 1930, **8**, 37 - 38.
- 506 — SHIINA T., IIDA T. — Experimental studies on paralysis after antirabies vaccination. Histological studies on acute demyelinating encephalomyelitis in guinea pigs. *Jap. J. Microbiol.*, 1958, **2**, 187 - 196.
- 507 — SHIMAMOTO T., ATARASHI S., IKEMOTO H. — Studies on a new treatment of neuroparalytic accidents using cortisone and ACTH. *Jap. M.J.*, 1952, **2**, 1483.
- 508 — SHIRAKI H., OTANI S. — Clinical and pathological features of rabies post-vaccinal encephalomyelitis in man. In allergic encephalomyelitis : Proceedings of a symposium : Experimental allergic encephalomyelitis and its relation to other diseases of man and animals. Edited by M.W. Kies and E.C. Alvord. J. 576. pp. Springfield, Illinois, Thomas, Ed. 1959.
- 509 — SHIRAKI H., OTANI S., THAMTAI B., CHITANONDH H., CHARUCHINDA S. — Rabies postvaccinal encephalomyelitis and genuine rabies in human beings. *Wild. Neurol.*, 1962, **3**, 125 - 148.
- 510 — SIKES R.K. — Pathogenesis of rabies in wild life. Comparative effect of varying doses of rabies virus inoculated into foxes and shunks. *Amer. J. vet. Res.*, 1963, **23**, 1041 - 1047.
- 511 — SIMON G. — Ueber Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung. *Zbl. Bkt., Abt. 1., Orig.*, 1913, **68**, 72.
- 512 — SINIBALDI L., TEDONE M.E. — Su di un caso di meningopolinevrite dopo vaccinazione antirabica. *Riv. Neurol.*, 1969, **39**, 315 - 322.
- 513 — SIVKO M.T. — On the effects of lesions on the optic nerve in antirabies vaccination. *Oftal Zh.*, 1967, **22**, 134 - 136.
- 514 — SMIRNOV W.A., GOLDENBERG L.I. — A propos des affections du système nerveux consécutives aux vaccinations antirabiques. *Klinitscheskaia Med. (MOKBA)*, 1957, **3**, 114 - 118.
- 515 — SMITH J., MURPHY J. — Fatal paralysis following antirabies treatment. *New England J. Med.*, 1930, **202**, 153 - 154.
- 516 — SRIVASTAVA J.R., GARG B.K. — Encephalitis in children. A clinical study of 409 cases. *Indian J. Pediat.*, 1969, **36**, 156 - 160.
- 517 — STAEDTSBAEDER S. — L'auto-immunisation en pathologie. Thèse d'Agrégation. Louvain. Arscia Ed. Bruxelles 1959.
- 518 — STANTON, MILLER, GIGBONS. — Considérations sur quelques syndromes encephalomyélitiques et radiculo-névritiques. *Rev. Neurol.*, 1953, **89**, 46.
- 519 — STECK F. — *Vet. Rec.*, 1968, 83. (clinical supp. numéro 15). Cité par TOMA B., ANDRAL L. — La rage vulpine en France. *Les Cahiers de Med. Vet.* 1970, 98, 155-207.
- 520 — STERNBERG. — Bericht über die Taetigkeit der Schutzimpfung anstalt gegen Wut in Wien im Jahre 1894 - 1903 et 1904.

- 521 — STILLE W. — Tollwutsymposium in Frankfurt am Mai-April 1969.
- 522 — STOCKUM M.J. (van) — New Principes of antirabic treatment. Hague Martimus, ed. Nyhoff 1936.
- 523 — STRYSZAK A. — Sur la maladie post-vaccinale observée chez les chiens dans la région de Varsovie au cours de la vaccination de masse contre la rage en 1948. *Med. Weteryn.*, 1949, **9**, 81.
- 524 — STUART G., KRIKORIAN K.S. — The neuroparalytic accidents of antirabies treatment. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1928, **22**, 327 - 330.
- 525 — STUART G., KRIKORIAN K.S. — A fatal accident of neuroparalysis caused by antirabies treatment. *Lancet*, 1930, **218**, 1123 - 1125.
- 526 — STUART G., KRIKORIAN K.S. — Neuroparalytic accident complicating antirabic treatment. *Brit. med. J.*, 25 mars 1933, 501 - 504.
- 527 — SUKRU AKSEL I. — Pathologische Anatomie der Lyssa. in LUBARCH O., HENKE F., ROSSLE R. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Nervensystem, 1958, t. XIII/2 A, Springer ed., Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- 528 — SURDAN C., DUMITRIU-CAROL E., CURE C., ANGELESCU N. — Contribution à l'étude des complications neuro-paralytiques après vaccination antirabique chez le chien. *Studii si Ieracet Inframicrobiol.*, 1960, **11**, 273 - 286.
- 529 — SVET-MOLDAVSKAYA I.A., SVET-MOLDAVSKY G. Y. — Antirabies vaccine giving no postvaccinal neuroparalytic complications. *Voprossi Virusol.*, 1962, **1**, 68 - 71.
- 530 — SVET-MOLDAVSKAYA I. A., SVET-MOLDAVSKY G. Y. — Antirabies vaccine not producing post-vaccinal neuroparalytic complications. *Vop ; Virus Virasol*, 196, **7**, 68.
- 531 — SVET-MOLDAVSKY G.Y., ANDJAPARIDZE O.G., UNANOV S.S. — An allergen-free antirabies vaccine. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1965, **32**, 47 - 58.
- 532 — SWIETEN (van). — Commentaria, 1753, 3, 558. ed de Leyde.
- 533 — TAGAWA S. — Myelitis caused by antirabies treatment. A case report. *Nihon Joi Gakkai*, 1933, **55**, 16.
- 534 — TAKATSUJI M. — Observations on papilitis following antirabies treatment. *Tokyo Joikai Zasshi*, 1936, **7**, 51.
- 535 — TAKAYAMA T., YAMASHITA H. — Observations on encephalitis following antirabies vaccination. *Diag. Treatment*, 1951, **39**, 444.
- 536 — TAKAYASU A. — Neuritis optica caused by antirabies treatment. A case report. *Centralbl. Ophth.*, 1936, **28**, 669 - 670.
- 537 — TAKENAGA S., KIMURA M. HANZAWA Y. — Studies on treatment of neuroparalytic accidents using some hormon. *Med. Biol.*, 1942, **2**, 465.
- 538 — TASHIRO H. — A case report of neuroparalytic accidents with meningitis-like symptoms and psychiatric disturbances. *Acta Pediat. Jap.*, 1926, **14**, 282.
- 539 — THOMAS A.D., JACKSON C., — J.S. Africa rat. med. ass., 1930, **1**, 4.
- 540 — THOMAS I., PATERSON F.J., SMITH-WICK E. — Acute disseminated encephalomyelitis following immunisation with homologous brain extracts ; studies in the role of a circulating antibody in the production of the condition in the dog. *J. exp. Med.*, 1950, **92**, 133 - 152.
- 541 — TIERKEL E.S., KEITH, SIKES R. — Preexposure prophylaxis against rabies. *J. Amer. med. Ass.*, 1967, **201**, 91.
- 542 — TIMM H., SCHIERBAUM L. — Die Tollwut schutzimpfung im Rober Koch Institut Berlin ; ein Bericht aus den Jahren 1966 - 1967. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1968, **208**, 274.
- 543 — TIMM H., WOLTER M. — Electroencéphalographie au cours de la vaccination contre la rage, selon Hempt. *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, **95**, 2108 - 2112.
- 544 — TIMM H., WOLTER M. — Komplikationen der Wutschutzbehandlung. *Dtsch med. Wschr.*, 16 octobre 1970, **95**, 2135 - 2140.
- 545 — TOMA B., ANDRAL L. — La rage vulpine en France. *Les Cahiers de Med. Vet.*, 1970, **98**, 155 - 207.
- 546 — TONIN S. — Compte rendu statistique de l'Institut antirabique du Caire. *Costogliola* 1902, 1899 - 1901.
- 547 — TOUTIER P. — Quelques complications nerveuses après vaccination. Thèse Bordeaux 1959, 133.
- 548 — TOYODA T., OKAMOTO M. — Neuroparalytic accidents. Its Prophylaxis and treatment. *Diag. Treatment*, 1931, **12**, 1110.

- 549 — TROUSSEAU. — Clinique médicale de l'Hôtel Dieu de Paris, t. 2, 1865.
- 550 — TSEITLIN V.L. — On mental disturbances as complications in antirabic vaccination Russian. Zh. Nevropat. Psichiat. Korsakov, 1968, **68**, 440 - 443.
- 551 — TURNAUER E. — Complications neurologiques de la vaccination antirabique. Arch. Pediat., 1953, **70**, 45.
- 552 — TYNDEL M. — Lang andauernder tetanischer Krampf während der antirabischen Behandlung des Menschen. Wien klin. Wschr., 1953, **65**, 290.
- 553 — TZANCK A., DAJSSET J. — Immunologie et clinique. Les maladies d'autoagression. Sem. Hôp. Paris, 1952, **28**, 19.
- 554 — UCHIMURA Y., SHIRAKI H. — Pathology of demyelinating diseases. Saishin Igaku 1955, **10**, 1270.
- 555 — UCHIMURA Y., SHIRAKI H. — Pathology of demyelinating diseases. XIV. Jap. M. Congr., Kyoto 1955, **2**, 191.
- 556 — UCHIMURA Y., SHIRAKI H., HARUHARA Ch. — Zur Histopathologie und Pathogenese des Berücksichtigung der Entmarkungsprozesse der Lysschutzimpfung. Psychiat. Neurol. Jap., 1955, **56**, 505 - 54.
- 557 — UCHIMURA Y., SHIRAKI H. — A contribution to the classification and the pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis. With special reference to the central nervous system lesions caused by preventive inoculation against rabies. J. Neuro-path. Exp. Neurol., 1957 a, **16**, 139.
- 558 — UCHIMURA Y., SHIRAKI H. — Discussion des rapports sur les maladies démyélinisantes. IIIe Congr. Internat. Neuropathol., Bruxelles. Acta med. belg., 1957 b, **90**.
- 559 — UCHIMURA von Y., SHIRAKI H., HARUHARA Ch. — Klinik der postvaccinalen Encephalitis nach Tollwut impfung und ihres Folgezustandes. Nervenarzt, 1958, **29**, 303-307.
- 560 — VALLERY RADOT R. — M. Pasteur. Histoire d'un savant par un ignorant. Paris, Hetzel Ed. 2e édition 1886.
- 561 — VALLERY RADOT R. — La vie de Pasteur. 1900.
- 562 — VEERARAGHAVAN M.B., SUBRAHMANYAN M. — Antigennic value of Lyophilized, phenolized antirabies vaccine. Bull. Org. Wld Hlth Org., 1961, **25**, 115 - 117.
- 563 — VEJAJIVA A. — Neurological sequelae of antirabic inoculation. Proc. Aust. Ass. Neurol., 1968, **5**, 367 - 370.
- 564 — VERNEUIL. — Débats. Séance du 4 janvier 1887. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, **1**, 16 - 29.
- 565 — VILLEMEN. — Sur le traitement préventif de la rage après morsure. Séance du 19 juillet 1887. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, **2**, 87.
- 566 — VOISIN G. — Autosensibilisation et maladies auto-entretenues. Sup. Paris méd. 1951, **4**, 43 - 51.
- 567 — VOISIN G. — Critique et place de l'autosensibilisation dans la pathologie du neuraxe. Les maladies démyélinisantes. Press. méd., 1954, **62**, 351 - 354.
- 568 — VOISIN G. — Les anticorps cytotoxiques. Congrès Français de Médecine. 30e session. Alger 1955. in Les maladies avec auto-anticorps. Masson et Cie, 1955, 233 - 238.
- 569 — VOISIN G. — Immunopathologie in Cours d'immunologie générale et de Sérologie de l'Institut Pasteur. 1964, fasc. VI, C.D.U.
- 570 — VOISIN G., DELAUNAY A., BARBER M. — Sur les lésions testiculaires chez le cobaye par injection d'extraits de testicules homologues. C.R. Acad. Sci. (Paris), 1951, **232**, 1264 - 1266.
- 571 — VOISIN G., DELAUNAY A., BARBER M. — Sur des lésions testiculaires provoquées chez le cobaye par auto et iso sensibilisation. Ann. Inst. Pasteur, 1951, **81**, 48 - 63.
- 572 — VULPIAN. — Discussion à l'Académie de Médecine. Séance du 11 janvier 1887. Sur la vaccination antirabique. Bull. Acad. Méd. (Paris), 1887, **1**, 28.
- 573 — VULPIAN. — Discussion sur la vaccination antirabique. Séance du 18 janvier 1887. Bull. Acad. Méd. (Paris) 1887, **1**, 72.
- 574 — WAKSMAN B.H., ADAMS R.D. — Allergic neuritis : An experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvant J. Exp. Med., 1955, **102**, 213.
- 575 — WAKSMAN B.H., ADAMS R.D. — A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in guinea pig and rabbit. Amer. J. Path. 1962, **41**, 135 - 162.
- 576 — WAKSMAN B.H., MORRISON L.R. — Tuberculin type sensitivity to spinal cord antigen in rabbits with iso-allergic encephalomyelitis. J. Immunol., 1951, **66**, 421 - 444.

- 577 — WATANABE M. — A case report of neuromyolytic accidents by antirabies treatment. Tokyo M. J., 1939, **24**, 509.
- 578 — WATANABE M., UKAI T. — Myelitis and bulbo-paralysis following antirabies treatment. A report of two cases. J. Jap. A. Int. Med., 1936, **10**, 774.
- 579 — WEINSTEIN L., GOLDSFIELD. — Reactions to rabies vaccine with a report of two cases of encephalomyelitis Boston Med. Quart., Mars 1953, **4**, 7 - 13.
- 580 — WIKTOR T.J., FERNANDES M.V., KOPROWSKI H. — Cultivations of rabies virus human diploid cell strain. W1 - 38, J. Immunol., 1964, **93**, 353.
- 581 — WIKTOR T.J., KOPROWSKI H. — Successful immunization of primates with rabies vaccine prepared in human diploid cell strain. W1 - 38, Proc. Soc. exp. Biol., 1965, **118**, 1069.
- 582 — WILSON G. — The hazards of immunisation. London 1967.
- 583 — WINKLER Ch. — Neurologische Komplikationen nach Tollwutdiagnostik mit Hempt Vakzine. Dtsch. gesundh. Wes., 1964, **19**, 921.
- 584 — WOLF A. — A review of experimental studies on the etiology of the human demyelinating diseases. Proc. 1st Intern. Congr. Neuropath., Rome 1952, **1**, 121.
- 585 — YGOUF A. — Contribution à l'étude de la rage. Essai sur la rage paralytique. Thèse Paris 1887, numéro 339, 64 - 80.
- 586 — ZACCARIA. — Rendiconto delle Vaccinazione antirabbiche nel quinq. 1898 - 1902. Pisa. Mariotti ed. 1903.
- 587 — ZLATOGOROFF. — Communication à la première Conférence Internationale de la rage. Troisième communication. Cité par REMLINGER P. Les paralysies du traitement antirabique. Ann. Inst. Pasteur, 1927, numéro commémoratif sur la rage 1927, 71 - 123.

TABLE DES MATIERES

	pages
Introduction	19
Rappel Historique	21
Justifications de la vaccination	36
Les vaccins antirabiques	47
Nos observations d'accidents neurologiques	56
Commentaires :	
1 La fréquence	63
2 Les facteurs étiologiques	67
3 Les délais d'apparition	69
4 Formes cliniques	71
5 Examens paracliniques	81
6 Diagnostic	85
7 Anatomie pathologique	85
8 Hypothèse pathogénique	90
9 Prophylaxie	102
10 Pronostic et traitement	103
11 Séquelles	103
Conclusions	107
Bibliographie	109

Vu

Nancy, le 5 avril 1971

Le Président de Thèse

Professeur DUREUX.

Autorisé à soutenir et à imprimer
la thèse

Nancy, le 5 avril 1971

Le Président de l'Université Nancy I

Professeur HELLUY.

Imprimé sur papier d'édition et papier couché
des Papeteries de la Haute-Meurthe à Raon-l'Etape

